

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD (LYON 1)
UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE "MÉDECINE LYON-NORD "

ANNÉE 1977

n°115

Etude microscopique des cholestases intrahepatiques aiguës

THÈSE

présentée à

l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 18 Mars 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

PERCHE Jean-Paul

né le 7 Décembre 1947, à LYON 4^e

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

LYON 1 - UNITE MEDICALE LYON - NORD

ETUDE MICROSCOPIQUE DES CHOLESTASES INTRAHEPATIQUES AIGUES

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur BRETTE

U.E.R. - LYON-NORD

Assesseurs : Professeur FEROLDI

U.E.R. - GRANGE-BLANCHE

Professeur BEL

U.E.R. - ALEXIS-CARREL

Professeur PALIARD

U.E.R. - SUD-UEST



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I
U.E.R. MEDECINE LYON-NORD

8, Avenue Rockefeller
69373 LYON CEDEX 2

TABEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

Président de L'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président :

Troisième Vice-Président :

=====

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

=====

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE	Grange-Blanche	: Directeur	: Docteur SALLE (M.C.A.)
	Alexis-Carrel	: Directeur	: Professeur C. GIROD
	Sud-Ouest	: Directeur	: Professeur J. ROBERT
	Lyon-Nord	: Directeur	: Professeur J.P. GARIN
		Directeur Honoraire	: Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur J.C. CZYRA

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORGON A. (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur ODDOUX

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. GUILLET

Directeur : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur BUCHWALTER

PHYSIQUE : Directeur : Professeur R. UZAN

CHIMIE et BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur J. BRUN

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : M. FONTANGES R. (M.C.A.)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°1 : Directeur : Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°2 : Directeur : J. GALLET

Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE : Directeur : Professeur BIGAY J.H.

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur SARAZIN A.

MECANIQUE : Directeur : Professeur MATHIEU J.

=====

INTRODUCTION

La cholestase au sens éthymologique, signifie stase biliaire. Cependant, une définition simple est difficile à donner. Pour Desmet (21), elle est double, clinique (syndrome associant un ictère, du prurit, une élévation des phosphatases alcalines et souvent du cholestérol et des lipides sériques), et histologique (présence de pigment biliaire à l'examen microscopique du foie). En fait, la cholestase est un trouble fonctionnel : c'est un défaut de la sécrétion biliaire. Si les manifestations de ce trouble peuvent être riches, cliniques, biologiques et histologiques, elles peuvent être mineures.

Nous avons retenu un critère simple : l'élévation de la bilirubine conjuguée au-dessus de 5 mg/l (les causes non sécrétoires pures de cette élévation, hémolyse par exemple, étant éliminées).

La cholestase intrahépatique était définie en 1952 par Popper (67) comme l'aspect morphologique du foie lorsque la clinique et le laboratoire évoquent une obstruction biliaire qui peut être éliminée. Nous avons écarté de notre étude la cholestase extrahépatique. Car, si l'histologie peut aider à ce diagnostic, la ponction biopsie du foie (P.B.F.) n'est pas sans danger dans les obstructions et, surtout, la preuve formelle de l'existence d'un obstacle peut être apportée par les méthodes morphologiques nombreuses aujourd'hui (cholangiographie transhépatique par la méthode d'OKUDA, cholangiographie rétrograde, minilaparotomie (24)).

Nous avons limité notre étude à celle des cholestases aiguës. La nature étiologique, les lésions histologiques, le mécanisme des cholestases chroniques en diffèrent par plusieurs aspects qui mériteraient pour eux seuls, un développement. De façon arbitraire, nous avons admis comme cholestase aiguë, tous les cas où la durée de l'ictère était inférieure à 90 jours. Au-delà, nous avons considéré qu'il s'agissait d'une cholestase prolongée ou chronique.

1^e PARTIE :

Etude clinique et histologique de 29 sujets adultes porteurs d'une cholestase intrahépatique aigue.

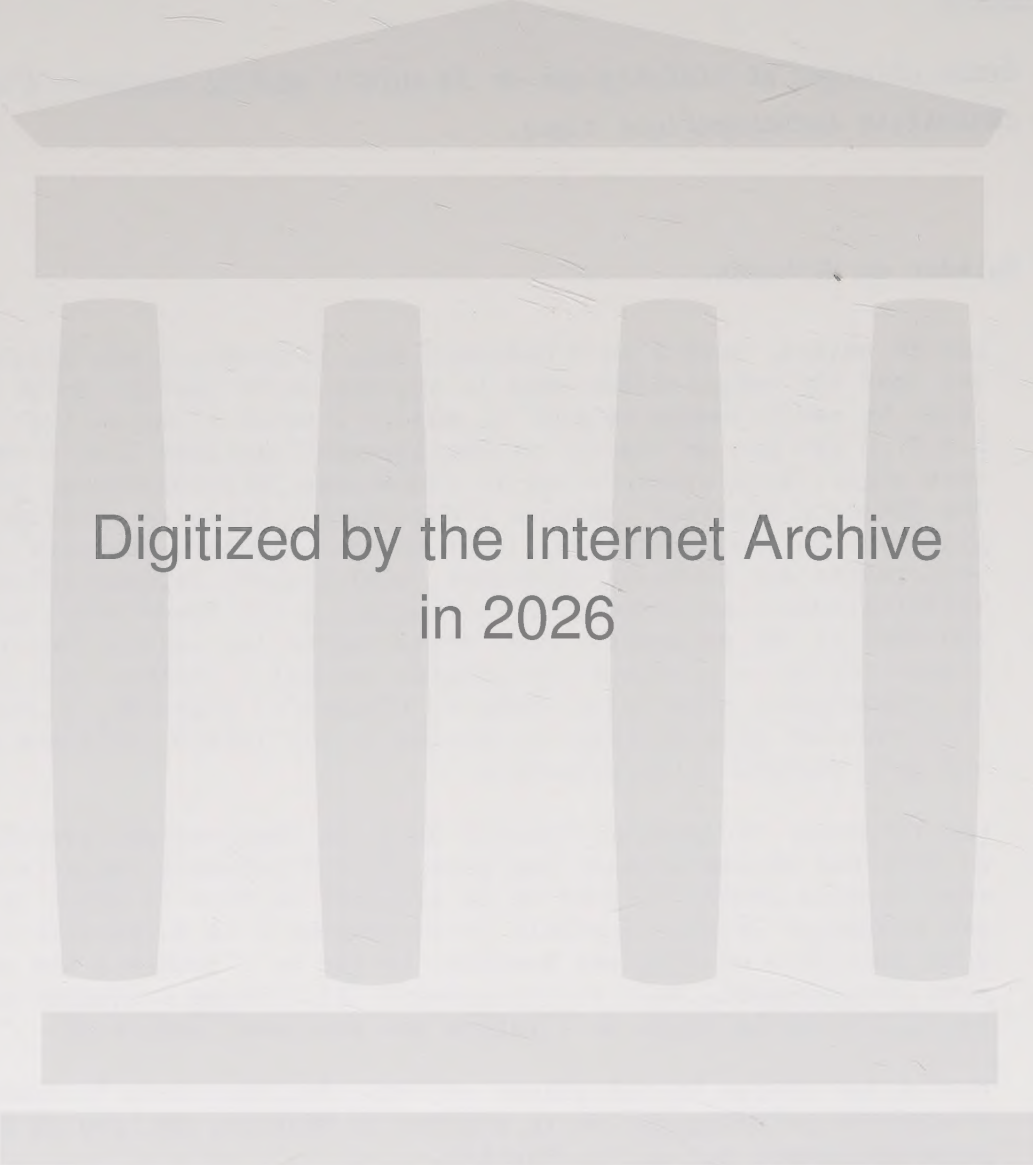
Malades et Méthodes.

Les 29 sujets, dont l'un a présenté deux ictères à 4 ans d'intervalle, ont tous été hospitalisés dans le service du Pr Brette, entre 1970 et 1976. Le petit nombre relatif de sujets étudiés tient au fait que la P.B.F. n'est pas un examen systématiquement pratiqué lors d'une cholestase aigue. Nous avons retenu la cholestase intrahépatique, soit sur des éléments négatifs (absence d'obstruction biliaire vérifiée radiologiquement ou anatomiquement), soit sur des éléments positifs (association concordante des éléments cliniques, biologiques, laparoscopiques et histologiques). Le diagnostic étiologique a été fondé aussi sur la synthèse de ces arguments. Nous avons écarté les sujets chez lesquels l'association de plusieurs étiologies rendait l'analyse trop complexe. La prédominance dans cette étude de l'hépatite aigue Hb_s +, tient à l'orientation particulière du service et à l'intérêt clinique et théorique qu'y suscite cette affection.

Les résultats biologiques fournis dans les observations présentées ne sont pas nécessairement les plus caractéristiques, mais ceux qui sont le plus proche du jour de la biopsie. La date de début de l'ictère est seulement la plus probable et correspond à la découverte clinique d'un subictère ou d'urines foncées. La fin de l'ictère a été appréciée soit cliniquement, soit biologiquement (Bilirubine conjuguée < 5 mg/l). Le chiffre de la durée de l'ictère est seulement indicatif.

Toutes les coupes histologiques ont été réalisées dans le laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté de Médecine de Lyon et examinées personnellement par le Pr. Feroldi.

En dehors de cas particuliers, la seule coloration habituellement utilisée est l'Hemalun-Phloxine-Safran. Elle a été complétée dans quelques cas d'une coloration de Perl's ou une coloration de la réticuline, ou au P.A.S. Les prélèvements ont été réalisés le plus souvent à l'aiguille; dans 1 cas, il s'agit d'une biopsie chirurgicale. L'analyse des coupes a été conduite, en connaissance des renseignements cliniques et biologiques, selon une grille préétablie. Pour la simplicité de l'exposé, seuls les éléments positifs sont reportés dans les observations suivantes.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545306_0030

RESULTATS

Le premier groupe de malades comporte 13 sujets, ayant tous présenté une hépatite virale aigue HB_s + sur foie probablement sain antérieurement.

OBS. 1 - AN. Marcel, n°7922, né en 1908

Date de début de l'ictère : 15.8.75 - Durée de l'ictère : 60 j.

Histoire clinique : Sujet éthylique (2 l vin/j) - Ulcéreux duodénal.

Dans un contexte d'asthénie et d'anorexie, apparaît un ictère nu qui fonce progressivement, avec selles décolorées, urines foncées. A l'entrée, on note une hépatomégalie, la rate n'est pas palpable.

Biologie :	le 5.9.	le 15.9
B.C. (1)	235 mg/l (2)	54
B.T.	325 mg/l	73
P.A.	210 m U.I. optimisée	
C.	1,45 g/l	2,85
PRO	61 %	100 %
SGOT	828 m U.I./ml	86
SGPT	985 m U.I./ml	112
A.G.	+ Electroimmunodiffusion	
Y.G.	23 %, 17 g/l	

Laparoscopie - Le 15.9.75 : foie lisse, clair, ferme, évocateur d'hépatite.

P.B.F. sous laparoscopie le 15.9.75, n° AT 6309

- S. de cholestase : Bile intracellulaire +, Nécrose biliaire ++, Thrombicanaliculaire +, Bile intraductulaire +, Bile intrakupfferienne +.

- S. d'accompagnement : Inflammation de l'E.P. (Espace Porte) + par des lymphocytes; Nécrose hépatocytaire en foyers ++; Hépatocytes ballonisés +.

Evolution favorable. Régression complète des signes cliniques et biologiques, et disparition de l'A.G. le 15.10.

(1) B.C. : Bilirubine conjuguée; B.T. : Bilirubine Totale; P.A. : Phosphatases alcalines; C. : Cholestérol; PRO : Prothrombine; SGOT, SGPT : Transaminases oxaloacétiques et pyruviques; A.G. : Antigène Australia; Y.G. : Gamma globulines.

(2) Les unités utilisées sont les mêmes pour toutes les observations. Lorsqu'elles diffèrent, elles sont mentionnées.

OBS. 2 - CA. Mamadou, n° 5049, né en 1942

Date de début de l'ictère : 1.12.72 - Durée de l'ictère : 15 j.
Histoire clinique : A partir du 15.11.72, apparaissent des douleurs abdominales, accompagnées d'arthralgies, de myalgies, et suivies de nausées et de vomissements.
A l'entrée à l'hôpital, le 4.12., l'examen est négatif en dehors d'un subictère conjonctival.

Biologie : le 5.12.

B.C.	18
B.T.	31
P.A.	16 U. Bodansky
C.	
PRO	92
SGOT	62
SGPT	36
A.G.	+ Electroimmunodiffusion
Y.G.	28 %, 21 g/l

Laparoscopie - Le 8.12 : le foie est normal.

P.B.F. sous laparoscopie le 8.12 - AQ 16148

- S. de cholestase : absent

- S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires +, Hépatocytes ballonnés et clarifiés +, Ground Glass +, Inflammation de l'E.P. + par des lymphocytes.

Evolution favorable : normalisation clinique et biologique 8 jours plus tard.

OBS. 3 - FA. Marcelle, n° 4113, née en 1921.

Date de début de l'ictère : 20.10.71 - Durée de l'ictère : 90 j.
Histoire clinique : Auxiliaire dans le service d'hémodialyse, la malade s'est piquée plusieurs fois avec du matériel souillé. Mi-octobre apparaît une asthénie suivie d'un état pseudogrippal, de cervicalgies et de myalgies, puis d'un ictère.
A l'entrée dans le service, le 2.11.71, l'ictère est franc, le foie est hypertrophié et douloureux. 10 jours plus tard, la malade entre dans un coma hépatique.

Biologie :	le 14.11.71	le 15.1.72
B.C.	183	0
B.T.	200	7
P.A.	13 U. Bodansky	18 U. King Armstrong
C.	2	2,30
PRO	24 %	100 %
SGOT	2400 U.I.	37
SGPT	1570 U.I.	21
A.G.	+ Electroimmunodiffusion	négatif
Y.G.	25 %, 18 g/l	22 %, 15 g/l

Laparoscopie - Le 12.11. : lame d'ascite, le foie est diminué de volume, le lobe G. très aminci, de couleur congestive; foie d'hépatite.

P.B.F. - le 14.11.71 sous perfusion de P.P.S.B., n° AP 16774.

- S. de cholestase : Bile intracellulaire ++, Nécrose biliaire ++, Thrombicanaliculaire +.

- S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires en foyers +++, Hépatocytes ballonnées et clarifiées +; Mitoses et cellules binuclées+ Inflammation de l'E.P. ++, par des lymphocytes et quelques poly-nucléaires.

L'évolution est favorable progressivement. La guérison clinique et biologique est obtenue le 15.1.72.

Une deuxième P.B.F. est pratiquée ce jour : n° AP 17275.

- S. de cholestase : Bile intracellulaire ++, Nécrose biliaire +, Thrombicanaliculaire ++, Bile intraductulaire ++.

- S. d'accompagnement : Hépatocytes ballonnées et clarifiées ++, Nécrose hépatocytaire en foyers +; cellules binuclées +, îlots de régénération +, Inflammation de l'E.P. +, par des lymphocytes.

OBS. 4 - FA. Philippe, n° 4425, né en 1953.

Date de début de l'ictère : le 20.2.72 - Durée de l'ictère : 60 j.
 Histoire clinique : Il est Garçon de salle dans le service d'hémodialyse depuis 3 mois, lorsque début février, survient une asthénie avec une anorexie, des nausées et des vomissements accompagnés de céphalées et de myalgies.
 L'ictère apparaît le 20.2. A l'entrée dans le service, le 6.3., l'examen note, en outre, des adénopathies cervicales postérieures.

Biologie : le 24.3.72

B.C.	5
B.T.	18
P.A.	18 U.K.A.
C.	1,90
PRO	100 %
SGOT	120
SGPT	300
A.G.	+ Electroimmunodiffusion
Y.G.	21 %, 14 g/l

P.B.F. le 24.3.72, n° AQ 11934.

- S. de cholestase : Bile intracellulaire +, Nécrose biliaire +.
- S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires +, cellules ballonisées et clarifiées +, Mitoses +, Binucléations, Ground Glass +; Inflammation de l'E.P. ++ par des lymphocytes.

L'évolution est favorable : la normalisation clinique et biologique est obtenue le 20.4.72.

OBS. 5 - FO. Renée, n° 6156, née en 1918.

Date de début de l'ictère : le 4.1.74 - Durée de l'ictère : 90 j.
Histoire clinique : Il s'agit d'une psychopathe grave hospitalisée à l'hôpital du Vinatier. Son traitement habituel comporte : 0,20 g/j de Gardenal, 5 mg/j de Neuleptil, 20 mg/j de Seresta.
Ce traitement est suspendu à l'apparition de l'ictère, le 4.1., qui fonce progressivement. Il n'y a ni douleur, ni fièvre, ni signe d'accompagnement. A l'entrée dans le service, le 20.1.74, il existe des douleurs de l'hypocondre droit et un prurit.
Les selles sont décolorées, les urines foncées. Le foie, la rate, ni la vésicule ne sont palpables.

Biologie : le 21.1.74

B.C.	98
B.T.	132
P.A.	78 m U.I.
C.	2,25
PRO	56 %
SGOT	498
SGPT	444
A.G.	+ Electroimmunodiffusion
Y.G.	29 %, 21 g/l

La Laparoscopie, le 21.1., montre un foie clair, ferme, non hypertrophié.
La vésicule est normale.

P.B.F. réalisée sous laparoscopie le 21.1.74, n° AS 642.

- S. de cholestase : Bile intracellulaire +, Nécrose biliaire +.

- S. d'accompagnement : Nécrose hépatocytaire +, cellules ballonisées+, cellules binuclées +,
Inflammation de l'E.P. +++, par des lymphocytes ++ et polynucléaires +.

L'évolution se fait vers la régression progressive de l'ictère qui a disparu totalement début Avril. Mais l'hépatite continue à être active et nécessite une corticothérapie à partir de Mai 1974.

OBS. 6 - FR. Toussainte, n° 4641, née en 1902.

Date de début de l'ictère : le 15.5.72 - Durée de l'ictère : 60 j.
Histoire clinique : La malade est opérée d'une gonarthrose en Février 1972, ce qui nécessite une transfusion de 500 cc de sang. Fin Avril, apparaissent une asthénie, une anorexie et des nausées, avec des arthralgies. L'ictère apparaît mi-mai, s'accompagne de selles décolorées et d'urines foncées. A l'examen, le foie, la rate et la vésicule ne sont pas palpables.

Biologie : le 25.5.72

B.C.	43
B.T.	53
P.A.	30 U.K.A.
PRO	83 %
SGOT	450
SGPT	700
A.G.	+ Electroimmunodiffusion
Y.G.	25 %

Laparoscopie - Le 2.6.72 : Foie très clair, à surface régulière, marqué d'une glissonite, ferme. Aspect d'hépatite aigue.

P.B.F. sous laparoscopie le 2.6.72, n° AQ 13142.

- S. de cholestase : Bile intracellulaire ++, Nécrose biliaire +

- S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires ++, Cellules ballonisées ++ et clarifiées +; Mitoses +, Cellules binuclées ++, ilots régénératifs +, Inflammation de l'E.P. +, faite de lymphocytes, de plasmocytes, de polynucléaires.

OBS. 7 - HE. Salim, n° 5229, né en 1948.

Date de début de l'ictère : le 10.1.73 - Durée de l'ictère : 90 j.
 Histoire clinique : Il est aide-soignant dans le service de néphrologie lorsque, début Janvier, apparaissent une asthénie, une anorexie et des nausées. L'ictère survient une semaine plus tard, fonce progressivement et s'accompagne de selles décolorées et d'urines foncées. A l'entrée dans le service, le 17.1., le foie est hypertrophié; il y a des adénopathies cervicales postérieures.

Biologie :

le 25.1.

B.C.	150
B.T.	170
P.A.	15 U _i Bodansky
C.	2,50
PRO	90 %
SGOT	2040
SGPT	2240
A.G.	+ Electroimmunodiffusion
Y.G.	32 %

P.B.F. le 27.1.73, n° AR 638

- S. de cholestase : Bile intracellulaire ++, Nécrose biliaire +, Thrombicanaliculaires ++, Bile intrakupfferienne +.

- S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires +, Hépatocytes ballonnisés + et clarifiés +; Cellules binuclées +, îlots de régénération +, Inflammation de l'E.P. ++ par des lymphocytes.

L'évolution est favorable progressivement. Il n'y a plus de signe clinique ou biologique 3 mois après le début.

OBS. 8 - LA. Lakdar, n° 2597, né en 1915.

Date de début de l'ictère : le 10.3.70 - Durée de l'ictère : 90 j.
 Histoire clinique : le sujet travaille à la pharmacie de l'hôpital lorsque début Mars, apparaissent une asthénie et des myalgies. Le 10.3., la survenue de l'ictère s'accompagne de frissons et température. A l'entrée dans le service, le 15.3., à l'ictère intense s'associent un prurit, des selles décolorées et des urines foncées. Le foie est hypertrophié.

Biologie :

le 31.3.

le 11.4.

B.C.	159	88
B.T.	262	78
P.A.	20 U. Bodansky	14
C.	0,98	2,15
PRO	26 %	70 %
SGOT	2000	65
SGPT	1600	100
A.G.	+ (immunodiffusion)	

Laparoscopie - le 25.3. : Hépatomégalie globale, ferme, recouverte d'une glissonite, la vésicule est normale.

P.B.F. le 25.3. , n° AO 12577.

- S. de cholestase : Bile intracellulaire ++, Nécrose biliaire +, Bile intracanaliculaire ++;

- S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires ++, cellules ballonisées +; Mitoses +, cellules binucléées +, Inflammation de l'E.P. ++ par des lymphocytes.

L'état clinique s'améliore progressivement, une deuxième P.B.F. est pratiquée le 14.4.70, n° AQ 12634.

- S. de cholestase : Bile intracellulaire +, Thrombicanaliculaire +, Bile intrakupfferienne +.

- S. d'accompagnement : Cellules ballonisées +, clarifiées ++; Inflammation de l'E.P. + par des lymphocytes.

L'évolution est favorable. Tous les signes ont disparu début Juin.

OBS. 9 - ME. Maria, n° 4710, née en 1931.

Date de début de l'ictère : 1.6.72 - Durée de l'ictère : 70 j.

Histoire clinique : Fin Mai, apparaissent, dans un contexte fébril, des douleurs épigastriques accompagnées de céphalées, d'un ictère et de myalgies. 10 jours plus tard, survient l'ictère, accompagné de selles décolorées et d'urines foncées. A l'entrée, le 20.6., l'examen ne révèle pas d'autre anomalie.

Biologie :	le 21.6.	29.7.
B.C.	34	29
B.T.	46	36
P.A.	47 U.K.A.	
PRO	82 %	
SGOT	600	160
SGPT	1070	490
A.G.	+ (immunodiffusion)	
Y.G.	27 %	

P.B.F., le 26.6. - n° AQ 13.593

S. de cholestase : Bile intracellulaire +, nécrose biliaire +, Thrombi-intracanaliculaire +, Bile intrakupfferienne +.

S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires ++, cellules ballonisées ++ et clarifiées +; mitoses +, cellules binucléées ++, îlots de régénération +, Inflammation de l'E.P. ++ par des lymphocytes.

L'évolution est lentement favorable.

Une nouvelle P.B.F. est pratiquée le 24.7., n° AQ 14079.

S. de cholestase : Bile intracellulaire ++, nécrose biliaire +, Bile intrakupfferienne ++.

S. d'accompagnement : Nécrose hépatocytaire +, cellules binucléées ++, îlots de régénération +; Inflammation de l'E.P. ++ par des lymphocytes et des polynucléaires.

Les symptômes cliniques et biologiques ont disparu mi-Août.

OBS. 10 - MO. René, n° 4725, né en 1928.

Date de début de l'ictère : le 1.7.72 - Durée de l'ictère : 60 j.
Histoire clinique : Fin Juin, apparaissent une asthénie, une anorexie accompagnées de céphalées et de myalgies, et suivies quelques jours plus tard de fièvre et de vomissements. L'ictère survient début Juillet. A l'entrée, il est franc, s'accompagne d'urines foncées et de selles décolorées. Le foie est hypertrophié.

Biologie : le 10.7.

B.C.	64
B.T.	78
P.A.	19 U.K.A.
C.	3,90
PRO	91 %
SGOT	780
SGPT	750
A.G.	+ (électroimmunodiffusion)
Y.G.	22 %, 18 g/l

Laparoscopie - le 17.7. : Le foie est rouge vif avec des zones plus claires, de surface lisse, de volume et consistance normaux.

P.B.F. sous laparoscopie : le 17.7.72, n° AQ 13932.

S. de cholestase : Bile intracellulaire ++, nécroses biliaires ++;

S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires +++, cellules ballonisées ++ et clarifiées ++; Inflammation de l'E.P. ++ par des lymphocytes et des polynucléaires.

L'évolution est favorable. L'ictère a disparu mi-Août.

OBS. 11 - PE, Georges, n° 4734, né en 1919.

Date de début de l'ictère : 15.5.72 - Durée de l'ictère : 90 j.
Histoire clinique : Cet infirmier de salle d'opération se plaint, début Mai, d'arthralgies, puis apparaît un ictère qui a fait prescrire des corticoïdes pendant 1 mois. L'ictère rechute à l'arrêt de la corticothérapie et le malade est hospitalisé le 17.7. L'examen est négatif par ailleurs.

Biologie : le 17.7.72

B.C.	87
B.T.	98
P.A.	9 U.K.A.
C.	3,10
PRO	86 %
SGOT	2200
SGPT	2260
A.G.	+ (électroimmunodiffusion)
Y.G.	20 %, 14 g/l

A la Laparoscopie, le 21.7., le foie est rouge avec un piqueté blanchâtre, de surface lisse.

P.B.F. sous laparoscopie, le 21.7., n° AQ 14068.

S. de cholestase : Bile intracellulaire ++, nécrose biliaire +, Bile intra-canaliculaire +, Bile intrakupfferienne +.

S. d'accompagnement : Nécrose hépatocytaire +, cellules ballonnées, cellules binuclées +, îlots régénératifs +, Inflammation de l'E.P. ++++ par des lymphocytes +++ et des polynucléaires +.

L'évolution est favorable et tous les signes ont disparu mi-Août.

OBS. 12 - PI. Claude, n° 1438, né en 1944.

Date de début de l'ictère : le 10.10.72 - Durée de l'ictère : 50 j.

Histoire clinique : Il s'agit du 2ème ictère (cf Obs. 21).

Début Octobre apparaissent des troubles dyspeptiques, une asthénie et des arthralgies. A l'entrée dans le service, le 12.10., l'ictère vient d'apparaître, il s'accompagne de selles décolorées, d'urines foncées et de prurit. Le foie et la rate sont hypertrophiés et palpables.

Biologie : le 6.11.

B.C.	17
B.T.	28
P.A.	24 U.K.A.
C.	3,05
PRO	
SGOT	560
SGPT	730
A.G.	+ (Electroimmunodiffusion)
Y.G.	17 %, 11 g/l

P.B.F. - le 13.11.72, n° AQ 15690.

S. de cholestase : Bile intracellulaire ++, bile intrakupfferienne ++.

S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires +, cellules ballonisées et clarifiées +; Inflammation de l'E.P. ++ par des lymphocytes ++, des plasmocytes et des polynucléaires.

L'évolution est favorable et l'ictère a disparu fin Novembre.

OBS. B - RI. Antoine, n° 4696, né en 1918.

Date de début de l'ictère : 12.6.72 - Durée de l'ictère : 60 j.

Histoire clinique : Ce sujet a subi en Mars 1972 une cure chirurgicale d'un prolapsus hémorroïdaire qui a nécessité une transfusion sanguine. Le 8.6., surviennent des douleurs abdominales vives, qui s'accompagnent deux jours plus tard de nausées et vomissements. L'ictère est constaté le 12.6. A l'entrée dans le service, le 26.6., il est franc, s'accompagne de selles décolorées et d'urines foncées. Le foie est hypertrophié; il y a des adénopathies cervicales postérieures.

Biologie : le 17.7.

B.C.	12
B.T.	17
P.A.	13 U. Bodansky
C.	2,20
PRO	100 %
SGOT	189
SGPT	300
A.G.	+ (Electroimmunodiffusion)
Y.G.	21 %, 14 g/l

La laparoscopie pratiquée alors que l'évolution régrressive a commencé le 17.7., montre un foie normal.

P.B.F. sous laparoscopie le 17.7., n° AQ 13931.

S. de cholestase : Bile intrahépatocytaire ++, nécrose biliaire :.
Bile intracanaliculaire +.

S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires +, (dans la région centralobulaire), cellules binuclées +, hyperplasie en îlots des cellules de Kupffer.

Inflammation de l'E.P. ++ par des lymphocytes.

Le deuxième groupe de malades comporte 5 sujets, ayant présenté une hépatite virale aiguë HB_s + sur foie antérieurement pathologique.

OBS. 14 - BE. Louis, n° 7221, né en 1913.

Date de début de l'ictère : 23.1.75 - Durée de l'ictère : 3 j.

Histoire clinique : Il s'agit d'un sujet éthylique (3 l vin/j, depuis de nombreuses années), porteur d'une cirrhose confirmée histologiquement. Il a été transfusé pour une hématomélie le 10.11.74.

Le 20.1.75 apparaissent une asthénie, une anorexie avec des vomissements, des céphalées et une fièvre. Le 23.1. l'ictère est constaté, il s'accompagne de selles décolorées et d'urines foncées. Le foie déborde les côtes de 7 cm sur la ligne mamelonnaire. La rate n'est pas palpée.

Biologie :

le 27.1.75

B.C.	180
B.T.	195
P.A.	360 mU.I. optimisée (N < 300)
C.	2,35
PRO	15 %
SGOT	4200
SGPT	430
A.G.	+ (Dosage Radioimmunologique)
Y.G.	38 %, 30 g/l

Le malade fait une hématomélie le 30.1., puis entre dans le coma. Il décède le 31.1.

P.B.F., après le décès : le 31.1.75, n° AT 791.

S. de cholestase : Bile intrahépatocytaires +, Thrombi-intracanaux +.

S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires en îlots, Mitoses +
Travées hépatocytaires disloquées par la fibrose;
Sclérose +++ des E.P., inflammation ++ des E.P. par des lymphocytes

OBS. 15 - CO. Roland, n° 4690, né en 1931.

Date de début de l'ictère : 15.5.72 - Durée de l'ictère : 40 j.

Histoire clinique : Le malade suit un traitement associant Ethambutol et Isoniazide depuis 1 an et demi pour une tuberculose pulmonaire. Il s'agit d'un sujet éthylique (3 l de vin/j. depuis de nombreuses années). Au début de Mai 72 apparaissent des diarrhées accompagnées de douleurs abdominales. Quelques jours plus tard, se développent une ascite et un ictère. A l'entrée dans le service, le 8.6., l'ictère est diffus et s'accompagne d'une ascite et d'œdèmes des membres inférieurs.

Biologie : le 20.6.

B.C.	13
B.T.	29
P.A.	34 U. Bodansky
C.	1,75
PRO.	70 %
S G O T	100 %
S G P T	66
A.G.	+ (électroimmunodiffusion)
Y.G.	36 %, 24 g/l

Laparoscopie - le 23.6.72 : Le foie a l'aspect d'une cirrhose micronodulaire.

P.B.F. sous laparoscopie, le 23.6.72, n° AQ 13591.

- Aucun S. de cholestase.

- S. d'accompagnement : Cellules ballonisées + et clarifiées +, surcharge graisseuse des hépatocytes +, travées hépatiques désorganisées par la sclérose;
Sclérose +++ des E.P.; Inflammation + des E.P. par des lymphocytes.

L'évolution de l'ascite et de l'ictère est favorable; ils ont disparu fin Juin. Mais le malade reste porteur chronique de l'HB_s Ag.

OBS. 16 - DE. Renée, n° 6775, née en 1907.

Date de début de l'ictère : le 15.8.74 - Durée de l'ictère : 20 j.

Histoire clinique : Il s'agit d'une femme qui vit en milieu psychiatrique depuis 1940 pour un délire. Elle est ininterrogeable et est dénutrie. Au mois d'Août, apparaissent un ictère et une fièvre. Le malade ne se plaint d'aucune douleur. L'examen clinique est, par ailleurs normal.

Biologie : le 22.8.74

B.C.	13
B.T.	18
P.A.	70 (m U.I.)
C.	2,30
PRO	90 %
SGOT	41
SGPT	58
A.G.	+ (électroimmunodiffusion)
Y.G.	14 %, 9 g/l

P.B.F. - le 30.8.74, n° EHE 3211.

S. de cholestase : Bile intracellulaire +

S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires +, cellules clarifiées +, Surcharge graisseuse des hépatocytes +++, Travées hépatiques désorganisées par la sclérose ; Sclérose des E.P. +; Inflammation + des E.P. par des lymphocytes.

L'ictère régresse rapidement et une cholangiographie intraveineuse peut être pratiquée début Septembre qui élimine un obstacle.

OBS. 17 - DU. Pierre, n° 7285, né en 1914.

Date de début de l'ictère : le 24.12.74 - Durée de l'ictère : 45 j.
Histoire clinique : Il s'agit d'un sujet diabétique depuis 10 ans, éthylique (2 l de vin/j; depuis de nombreuses années). Fin Décembre, il se plaint de douleurs de l'hypochondre D. et de nausées. Quelques jours plus tard, apparaît un ictère avec selles décolorées et urines foncées. A l'examen, le foie est dur et déborde les côtes de 5 cm sur la ligne mamelonnaire. Il y a plusieurs angiomes stellaires du thorax.

Biologie : le 14.1.

B.C.	99
B.T.	110
P.A.	370 m U.I. optimisée (N<300)
C.	2,70
PRO	49 %
S G O T	92
S G P T	56
A.G.	+ (électroimmunodiffusion)
Y.G.	39 %, 3 g/l

P.B.F. - le 27.1., n° AT 632.

S. de cholestase : Bile intrahépatocytaire +, nécrose biliaire +, Bile intracanaliculaire +.

S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires +, cellules clarifiées +, cellules binucléées +; corps hyalins de Mallory +, travées hépatiques désorganisées par la sclérose,

Sclérose des E.P. +
Inflammation de l'E.P. + par des lymphocytes.

L'évolution de l'ictère est rapidement régressive.

OES. 18 - VI. Jean, n° 6173, né en 1934.

Date de début de l'ictère : 1.1.74 - Durée de l'ictère : 90 j.
Histoire clinique : Il s'agit d'un sujet éthylique (plus de 1,5 l vin/j depuis de nombreuses années), employé dans l'hôpital. Début Janvier, apparaissent simultanément un ictère et une ascite. A l'entrée dans le service, le 21.1., l'examen trouve en outre une hépatomégalie ferme débordant les côtes de 10 cm sur la ligne mamelonnaire et une splénomégalie.

Biologie : le 29.1.

B.C.	60
B.T.	66
P.A.	78 m U.I.
PRO	77 %
SG O T	100
S G P T	86
A.G.	+ (électroimmunodiffusion)
Y.G.	26 %, 15 g/l

A la laparoscopie, le 29.1., le foie est hypertrophié, lisse, clair, la vésicule et le péritoine sont normaux. Il y a de l'ascite.

P.B.F. sous laparoscopie, le 29.1., n° AS 897.

S. de cholestase : Bile intrahépatocytaire ++, nécrose biliaire +, Thrombi-intracaniculaire ++, Bile intraductulaire +.

S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires ++, cellules clarifiées Corps hyalins de Mallory +; travées hépatiques désorganisées par la sclérose; sclérose des E.P. ++; Inflammation de l'E.P. + par des lymphocytes.

L'évolution est favorable. Le 1.4.74, l'ictère a disparu et l'HB_sAg n'est pas retrouvé.

Le troisième groupe de malades comporte 4 sujets dont le tableau clinique, biologique et histologique est évocateur d'une hépatite aiguë probablement virale, mais où l' HB_sAg est absent.

OBS. 19 - MO. Jean, n° 5868, né en 1918.

Datede début de l'ictère : 25.8.73 - Durée de l'ictère : 90 j.
Histoire clinique : Le malade subit, pour une spondylarthrite ankylosante en mars 1973, une série d'injections intramusculaires de Rhumolan. En juillet 1973, survient un ictère cytolytique qui régresse. Fin août, l'ictère réapparaît, il est accompagné d'épigastralgie, d'anorexie et de nausées, et d'une asthénie. A l'entrée dans le service, le 21.9.73, l'ictère est diffus, les selles sont décolorées, les urines foncées. Il y a un prurit. Le foie est hypertrophié.

Biologie : le 5.10.

B.C.	80	
B.T.	70	
P.A.	23	u. Bodansky
C.	1,60	
PRO	52 %	
S G O T	970	
S G P T	560	
A.G.	négatif	(Electroimmunodiffusion)
Y.G.	40 %	30 g/l

Laparoscopie - Le 3.10.73 : Hépatomégalie globale, ferme, à surface lisse, claire. Vésicule normale.

P.B.F. - Le 5.10.73, n° AR 5982.

S. de cholestase : Bile intrahépatocytaire +, intracaniculaire +.

S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires +, cellules ballonnées
Inflammation de l'E.P. + par des lymphocytes.

L'ictère régresse totalement après 3 mois d'évolution, mais la maladie continue à évoluer sous la forme d'une hépatite chronique active nécessitant une corticothérapie prolongée.

OBS. 20 - PA. Olga, n° 8153, née en 1930.

Date de début de l'ictère : le 9.9.75 - Durée de l'ictère : 70 j.
Histoire clinique : Trois cas d'hépatite virale sont survenus déjà dans l'entourage de la malade, lorsqu'en Août 1975, elle commence à se plaindre d'une asthénie, d'un fébricule et d'arthralgies. Le 9.9.75 s'installe un ictère franc, avec selles décolorées et urines foncées. L'évolution est favorable dans un premier temps; les signes cliniques et biologiques régressent en Octobre. En Novembre, le tableau s'aggrave et la malade est hospitalisée dans le service; l'ictère fonce, une ascite apparaît accompagnée d'une fièvre oscillante.

Biologie : le 17.11.

B.C.	215
B.T.	230
P.A.	190 mU.I. optimisée (N<300)
C.	0,90
PRO	33 %
S G O T	540
S G P T	130
A.G.	négatif (dosage radioimmunologique)
Y.G.	37 %, 24 g/l

P.B.F. - le 20.11., n° AT 1941.

S. de cholestase : Bile intrahépatocytaire +, nécrose biliaire +, Bile intrakupfferienne +.

S. d'accompagnement : Nécroseshépatocytaires isolées et en îlots ++, cellules clarifiées +, îlots régénératifs +; hyperplasie des cellules de Kupffer. Inflammation de l'E.P.++ par des lymphocytes et des polynucléaires.

L'évolution clinique est défavorable : à une oligurie succède une anurie et la malade décède le 22.11.75.

OBS. 21 - SE. Yvonne, n°7068, née en 1923.

Date de début de l'ictère : 26.10.74 - Durée de l'ictère : 60 j.
Histoire clinique : Cette malade a déjà subi une cholécystographie qui exclut la lithiase et a présenté une hépatite en Mai 1972. Le 14.10.74, elle commence à se plaindre de céphalées, d'arthralgies, puis d'un urticaire auxquels s'associent une asthénie, une fièvre et une intolérance aux graisses. L'ictère apparaît le 26.10, il s'accompagne d'une cytolyse majeure. Lorsqu'elle est hospitalisée, le 2.12., un ictère franc persiste accompagné d'un prurit et d'une asthénie intenses. Le foie est hypertrophié.

Biologie : 1e 9.12.

B.C.	74
B.T.	110
P.A.	570 m U.I. optimisée (N<300)
C.	4,50
PRO	100
S G O T	260
S G P T	178
A.G.	négatif (immunoélectrodiffusion)
Y.G.	17 %, 10 g/l

P.B.F. - 1e 9.12., n° AS 7152

S. de cholestase : Bile intrahépatocytaire +, intrakupfferienne +.

S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires isolées et en îlots +, cellules ballonisées et clarifiées +, Mitoses +, cellules binuclées +, îlots de régénération +.

Inflammation des E.P. + par des lymphocytes.

L'évolution est ensuite rapidement favorable et la malade a totalement déjauni fin Décembre.

OBS. 22 - PI. Claude , n° 1438; né en 1944.

Date de début de l'ictère : le 10.12.68 - Durée de l'ictère : 30 j.

Histoire clinique : Début Décembre, ce malade se plaint de douleurs épigastriques accompagnées de vomissements et de lombalgies.

Lorsqu'il est hospitalisé le 14.12., un ictère franc s'est installé avec selles décolorées et urines foncées, qui s'accompagne d'un prurit intense. A l'examen, le foie et la rate sont hypertrophiés.

Biologie : 1e 14.12.

B.C.	40
B.T.	54
P.A.	21 u. Bodansky
C.	2,44
PRO	100 %
S G O T	250
S G P T	300
A.G.	non pratiqué
Y.G.	23 % - 17 g/l

La laparoscopie, le 24.12.68, montre une hypertrophie hépatique de consistance ferme, de surface lisse, foncée. La vésicule est normale.

P.B.F. - 1e 24.12.68, n° AM 17385.

S. de cholestase : Bile intrahépatocytaire +++, nécrose biliaire ++, Thrombi-intracanaliculaire ++, Bile intrakupfferienne +.

S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires +, cellules ballonisées et clarifiées +, mitoses +, cellules binuclées +++; îlots de régénération ++; Inflammation de l'E.P. +

L'évolution est favorable et la guérison clinique et biologique est acquise en Janvier 1969. Le malade est revu en Avril 1970; une cholécystographie est normale. Le bilan biologique comportant une recherche de l'HB_sAg est négatif.

Le quatrième groupe de malades comporte 5 sujets chez lesquels on a retenu le diagnostic d'hépatite éthylique.

OBS. 23 - GA. Odette, n° 7165, née en 1929.

Date de début de l'ictère : le 12.12.74 - Durée de l'ictère : 30 j.
Histoire clinique : Cette malade qui a subi en Mai 1974 une hystérectomie au cours de laquelle elle a été transfusée, souffre d'un éthyisme important. Au cours du mois de Novembre, elle se plaint d'une asthénie et d'une anorexie majeures : elle perd 9 kgs en 1 mois. Le 9.12. la température s'élève à 40°. Trois jours plus tard, apparaît un ictère contemporain de douleurs de l'hypochondre droit. Il est franc, s'accompagne de selles décolorées, d'urines foncées et d'un prurit.
A l'examen, le foie est hypertrophié. Une cholécystographie pratiquée 2 mois plus tôt, écarte toute lithiase.

Biologie : le 31.12.

B.C.	10
B.T.	18
P.A.	400 m U.I. optimisée (N < 300)
C.	2,55
PRO	95 %
S G O T	53
S G P T	31
A.G.	négatif (électroimmunodiffusion)
Y.G.	18,5 % - 14 g/l

P.B.F. - le 3.1.75, n° I 25919

S. de cholestase : Bile intrahépatocytaire +, intracaniculaire +, intrakupfferienne +.

S. d'accompagnement : Nécrose hépatocytaire +, Stéatose ++.

L'évolution est très rapide. Les signes cliniques et biologiques ont tous régressé le 9 Janvier.

OBS. 24 - MA. Kolyn, n° 8466, né en 1927.

Date de début de l'ictère : le 20.2.76 - Durée de l'ictère : 20 j.
Histoire clinique : Ce sujet, qui a eu une hépatite virale en 1954, souffre d'un éthylisme majeur (3-4 l vin/j, depuis 15 ans). Il est admis à l'hôpital en urgence le 20.2. pour un délirium tremens. Un ictère conjonctival est constaté à son entrée. Le foie est hypertrophié. Il existe une anémie macrocytaire, les Y G T sont à 436 mu/ml.

Biologie : le 22.2.

B.C.	8
B.T.	21
P.A.	200 m U.I. optimisée (N<300)
C.	1,51
PRO	79 %
S G O T	146
S G P T	30
A.G.	négatif (dosage radioimmunologique)
Y.G.	25 %, 21 g/l

Laparoscopie - Le 5.3. : Foie hypertrophié, lisse, de couleur claire, à bord mousse.

P.B.F. - Le 5.3., n° AU 1856.

S. de cholestase : absents

S. d'accompagnement : Stéatose + - Corps hyalins de Mallory +.

Evolution rapidement favorable. Les signes cliniques et biologiques ont régressé le 10.3.

OBS. 25 - PA. Bruno, n° 8351, né en 1940.

Date de début de l'ictère : le 21.1.76 - Durée de l'ictère : 14 j.
Histoire clinique : Il s'agit d'un sujet éthylique (1,5 l vin/j, depuis de nombreuses années) qui a subi une dérivation spléno-rénale en 1971, à Paris, pour des hématomésés répétées. Le 21.1., apparaissent simultanément des douleurs abdominales, de l'ascite et un ictère. Le foie est hypertrophié. Il n'y a pas de varices oesophagiennes à l'endoscopie et l'anastomose est perméable.

Biologie : le 23.1.

B.C.	7
B.T.	20
P.A.	255 mUI. optimisée (N < 300)
C.	2,30
PRO.	73 %
S G O T	88
S G P T	35
A.G.	négatif (dosage radioimmunologique)
Y.G.	18 %, 17 g/l

Laparoscopie - Le 4.2.76 : Gros foie, ferme, de couleur claire avec des nodulations par plages.

P.B.F. - Le 4.2., n° EHG 649.

S. de cholestase : Bile intrahépatocytaire +

S. d'accompagnement : Stéatose + - Corps hyalins de Mallory + Inflammation de l'E.P. + par des lymphocytes.

Régression rapide de tous les signes cliniques et biologiques, normalisés le 6.2.

OBS. 26 - RI. Gilbert, n° 7617, né en 1938.

Date de début de l'ictère : le 1.5.75 - Durée de l'ictère : 28 j.
Histoire clinique : Il s'agit d'un sujet éthylique (plus d'un litre de vin/j, depuis de nombreuses années). Début Mai, apparaissent simultanément, après une période d'anorexie, des douleurs de l'hypochondre droit, de l'ascite, un ictère et une fièvre. Les selles sont décolorées, les urines foncées. Le foie est hypertrophié.

Biologie : le 13.5.

B.C.	180
B.T.	185
P.A.	1040 mU.I. optimisée (N < 300)
C.	3,44
PRO.	55 %
S G O T	88
S G P T	14
A.G.	négatif (électroimmunodiffusion)
Y.G.	31 %, 21 g/l

Laparoscopie - Le 16.5. : Gros foie ferme, lisse, de couleur congestive, parsemé en surface de nodosités jaunâtres, vésicule normale, péritoine normal, pas de circulation collatérale.

P.B.F. - Le 16.5., n° AT 3583.

S. decholestase : Bile intrahépatocytaire +, Thrombi-intracaniculaire

- S. d'accompagnement : Stéatose +++ - Corps hyalins de Mallory ++ - Sclérose des E.P. +++ - Inflammation de l'E.P. + par des lymphocytes.

L'évolution est défavorable : l'ictère s'aggrave. Une hémorragie digestive massive survient le 27.5. Le malade décède le 29.5. dans un tableau de coma hépatique. A l'autopsie, il n'y a pas d'obstacle sur les voies biliaires, mais des ulcérations gastriques multiples.

OBS. 27 - RO. Marcelle, n° 6743, née en 1927.

Date de début de l'ictère : le 15.7.74 - Durée de l'ictère : 60 j.

Histoire clinique : Il s'agit d'une malade éthylique (non chiffrable).

L'hospitalisation est justifiée par la découverte d'une hépatomégalie. L'examen trouve un ictère conjonctival. Le foie déborde les côtes de 10 cm sur la ligne mamelonnaire . La rate est hypertrophiée. Les y G.T. sont à 388 m U/ml.

Biologie : 1e 22.7.

B.C.	32
B.T.	40
P.A.	100 m U.I.
C.	4,30
PRO.	52 %
S G O T	166
S G P T	28
A.G.	négatif (électroimmunodiffusion)
Y.G.	28 %, 22 g/l

Laparoscopie - Le 26.7. : Gros foie global, de surface lisse, de couleur congestive; vésicule normale.

P.B.F. - Le 26.7. sous laparoscopie, n° AS 4728.

- S. de cholestase : Bile intrahépatocytaire +

- S. d'accompagnement : Stéatose ++, Corps de Mallory ++, Sclérose de l'E.P. +.

Evolution favorable : régression progressive de l'ictère, diminution du volume du foie au cours de l'hospitalisation; mais on découvre une hyperparathyroïdie.

Le cinquième groupe de malades comporte 2 sujets dont le tableau est celui d'une hépatite médicamenteuse.

OBS. 28 - BA. Huguette, n° 7229, née en 1949.

Date de début de l'ictère : le 26.12.74 - Durée de l'ictère : 60 j.
Histoire clinique : Le 15.12., cette malade appelle son médecin pour un état grippal. Il lui est prescrit 9 c/j de T.A.O. Le 18.12. apparaît au membre supérieur gauche un exanthème prurigineux. Le médecin diminue le traitement, puis l'arrête le 21.12. Le 26.12., l'ictère apparaît avec selles décolorées, urines foncées et un prurit intense. Il s'accroît progressivement et la malade est hospitalisée le 26.1.75. L'ictère est intense, le foie et la rate ne sont pas perçus à l'examen.

Biologie : 1e 27.1.75

B.C.	325
B.T.	335
P.A.	1150 m U.I. optimisée (N < 300)
C.	4,50
PRO.	89 %
S G O T	60
S G P T	43
A.G.	négatif (électroimmunodiffusion)
Y.G.	16 %, 12 g/l

Laparoscopie - Le 28.1. : Foie de volume normal, de surface lisse, décoloration claire.

P.B.F. - Le 30.1.75, n° AT 792.

- S. de cholestase : Bile intrahépatocytaire +++, Nécrose biliaire +, Thrombi-intracanaliculaire +, Bile intraductulaire +, Bile intra-kupfferienne ++.

- S. d'accompagnement : Inflammation de l'E.P. ++ par des Polynucléaires neutrophiles ++ et des lymphocytes.

L'évolution est favorable et l'ictère disparaît début Mars.

OBS. 29 - PO. Elizabeth, n° 7044, née en 1909.

Date de début de l'ictère : le 1.10.74 - Durée de l'ictère : 90 j.
Histoire clinique : Cette malade est traitée pour une névrose d'angoisse par du Nozinan et du Lithium. Début Octobre, la malade remarque que ses selles sont décolorées et ses urines foncées, puis apparaissent un asthénie et une anorexie. A l'entrée dans le service, le 29.10,

l'ictère est diffus. Le foie et la rate ne sont pas palpés.
Le Nozinan est arrêté. L'évolution se fait vers l'aggravation :
l'ictère fonce, une ascite apparaît.

Biologie :

le 20.11.74

B.C.	105
B.T.	115
P.A.	500 mU.I. optimisée (N<300)
C.	2,75
PRO.	43 %
S G O T	130
S G P T	245
A.G.	négatif (électroimmunodiffusion)
Y.G.	22 %, 15g/l

Intervention - Le 20.11. : - Aspiration de 4 l d'ascite
- Pas d'obstacle sur les voies biliaires
- Aspect macronodulaire du foie

Biopsie chirurgicale - Le 20.11., EHE 4377.

- S. de cholestase : Bile intrahépatocytaire ++, Nécrose biliaire +, Thrombi-intracaniculaire ++, Bile intraductulaire +, Bile intrakupfferienne ++.

- S. d'accompagnement : Nécroses hépatocytaires +, cellules ballonisées et clarifiées +, cellules binuclées +; Travées hépatiques disloquées par la sclérose. Inflammation des E.P. ++ par des lymphocytes. Sclérose de l'E.P. +.

Les suites opératoires sont favorables. Le 5.1.75, l'état clinique est satisfaisant et le bilan biologique hépatique, normal.

La dernière observation est celle d'une cholestase post-opératoire très probablement liée à une hépatite microbienne.

OBS. 30 - BE. Pierre, n° 7689, né en 1909.

Date de début de l'ictère : Le 20.3.75 - Durée de l'ictère : 90 j.
Histoire clinique : Ce malade est opéré, le 12.2.75, pour une occlusion aigue du grêle par strangulation dans une hernie ombilicale.
Le 18.2., survient une éviscération nécessitant une réintervention.
Un syndrome de Mendelson post-opératoire est responsable d'une pleurésie purulente gauche à streptocoques hémolytiques. Dans ce contexte, apparaît un subictère, accompagné de prurit. Malgré la guérison de la pleurésie purulente par drainage, le malade reste anorexique et continue à maigrir.

Biologie : 1e 24.5.

B.C.	10
B.T.	15
P.A.	1040 m U.I. optimisée (N 300)
C.	2,30
PRO.	68 %
S G O T	53
S G P T	73
A.G.	négatif (électroimmunodiffusion)
Y.G.	24 %

Laparoscopie - Le 22.5. : Foie de volume et de couleur normaux, de consistance ferme; il y a 2 nodules blanchâtres de 1 cm de diamètre à la surface du lobe droit.

P.B.F. sous laparoscopie au niveau d'une des granulations, EHF 2180.

- S. de cholestase : Bile intrahépatocytaire ++, Nécrose biliaire +.
- S. d'accompagnement : Cellules clarifiées, cellules binucléées, Surcharge en fer des hépatocytes + (le Fe. sérique est normal) Inflammation de l'E.P. + par des lymphocytes.

L'évolution est défavorable car le malade décède brutalement le 22.6. L'autopsie met en évidence une embolie pulmonaire massive, des voies biliaires libres, un foie pesant 1,2 kg d'aspect normal présentant à sa surface 7 à 8 granulations en tâche de bougie dures à la coupe.

2° - COMMENTAIRES

1° - Les données de la microscopie optique (M.O.) dans les cholestases aiguës.

Terminologie -

Les variations dans la terminologie descriptive des branches d'origine des canaux biliaires, sont nombreuses. C'est pourquoi, nous avons choisi une terminologie en accord avec celle de Schaffner et Popper. (84).

- Le canalicule biliaire est la première formation biliaire. Il est formé par la membrane hépatocyttaire. Deux ou trois hépatocytes se réunissent pour former un canalicule.

- Le ductule biliaire est le canal qui lui fait suite. Il a une membrane épithéliale propre. Il relie le canalicule au canal biliaire portal.

- Les canaux biliaires naissent de la réunion des ductules et se jettent dans les canaux hépatiques droit et gauche.

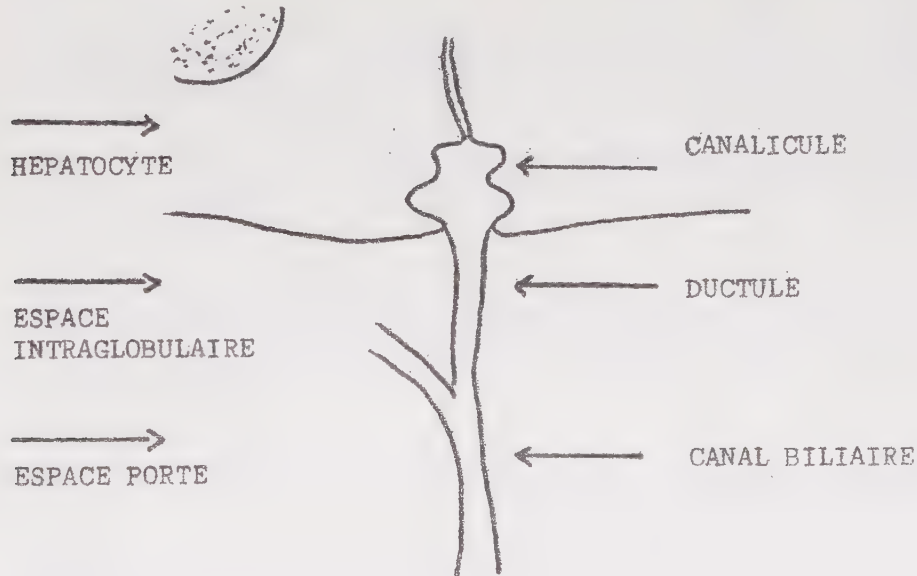


Fig. 1 - D'après S. Erlinger (26)

Synonymes : ductules = cholangioles = canaux de Hering

Mise en évidence de la cholestase au M.O. (7, 64).

Aux colorations usuelles, la bile est un pigment brun ocre que l'on peut rencontrer dans les hépatocytes (surtout la région centrolobulaire, dans les canalicules et dans les cellules de Kupffer). Elle forme des granules de taille variable. Elle est colorée par le P.A.S., mais ni par la réaction de Perls ni par celle de Ziehl-Neelsen. Ceci permet de la différencier de l'hémosidérine (colorée par la réaction de Perls), et des lipofuschines (colorées par la réaction de Ziel-Neelsen). (86)

Des colorations spéciales peuvent être utilisées (18).

Elles sont toutes fondées sur l'oxydation de la bilirubine en biliverdine. La coloration aux sels de diazonium permettrait de différencier la bilirubine conjuguée et non conjuguée.

L'examen en contraste de phase des pigments biliaires, révèle une structure cristalline ou un dépôt amorphe.
(49).

Altérations élémentaires observées en microscopie optique (71).

Les dépôts biliaires apparaissent principalement au centre du lobule, moins fréquemment à sa périphérie, ou à l'extérieur des lobules dans les ductules périlobulaires ou les canaux biliaires (70).

Les canalicules, les ductules et les canaux biliaires sont dilatés. La précipitation de la bile forme des bouchons ou thrombi dans les canalicules (68).

Quand le matériel vacuolaire et pigmenté est très abondant dans les hépatocytes, survient une dégénérescence spongieuse qui apparaît comme une réticulation brune du cytoplasme (c'est ce que nous nommons "nécrose biliaire").

Rôle de la durée de l'ictère sur les signes observés au M.O.

Avec la poursuite de la cholestase, les hépatocytes détruits sont remplacés par des cellules inflammatoires et une hyperplasie des cellules de Kupffer. Celles-ci contiennent des amas de pigments biliaires. Cette réaction inflammatoire est limitée à la zone de cholestase - le plus souvent la région centrolobulaire -. Elle s'accompagne d'une inflammation de l'espace porte où se développe une prolifération ductulaire. Une fibrose périductulaire peut apparaître.

Nous avons retrouvé dans ce travail la signification de durée de la cholestase attachée à la pigmentation des cellules de Kupffer : Lorsque la P.B.F. est pratiquée avant le 40^e j. de l'ictère, on trouve de la bile dans les cellules de Kupffer 8 fois sur 24 (32 %).

Après le 40^e j., c'est 5 fois sur 9 (55 %). Lorsque 2 P.B.F. ont été pratiquées chez le même malade (Obs. 3, 8 et 9), le 2^e examen montre chaque fois la présence de bile dans les cellules de Kupffer, en quantité importante.

Tableau 1 - Durée de l'ictère à la P.B.F. (L'obs. est soulignée s'il y a de la bile dans les cellules de Kupffer).

avant 40 j.	après 40 j.
<u>1 AU</u>	
<u>2 CA</u>	
3 FA (I)	<u>3 FA (II)</u>
4 FA	
5 FO	
6 FR	
<u>7 HE</u>	
8 LA (I) et (II)	
<u>9 ME (I)</u>	<u>9 ME (II)</u>
10 MO	
<u>12 PI</u>	<u>11 PE</u>
13 RI	
14 BE	
15 CO	
16 DE	
17 DU	
18 VI	19 MO
	<u>20 PA</u>
<u>21 PI</u>	<u>22 SE</u>
<u>23 GA</u>	
24 MA	
25 PA	
26 RI	27 RO
<u>28 BA</u>	<u>29 PO</u>
	<u>30 BE</u>

Rapport de l'intensité de l'ictère à l'intensité de la cholestase histologique.

Desmet (21) a déjà mis en évidence une corrélation entre le taux de bilirubine et l'importance de la cholestase histologique. Nous avons retrouvé la même corrélation. La cholestase histologique a été groupée en 4 stades : stade 0 = pas de cholestase; stade I = cholestase intrahépatocytaire pure; stade II = cholestase hépatocytaire et extracellulaire; stade III = la bile est aussi présente dans les cellules de Kupffer et les macrophages.

Tableau 2 - Intensité de la cholestase et taux de bilirubine sérique.

(en mg/l)				
STADE	OBS.	B.T.	Moyenne	t
0 3 cas	2 CA	31	27	
	15 CO.	29		
	24 MA.	21		
I 9 cas	4 FA.	18	54	0,99 : N.S.
	5 FO.	132		
	6 FR.	53		
	10 MO.	78		6,6 : $P<0,01$
	16 DE.	18		
	22 SE.	110		
	25 PA.	20		
	27 RO.	40		
	30 BE.	15		
II 8 cas	3 FA.	200	110	: N.S.
	8 LA.	88		
	13 RI.	17		
	14 BE.	195		
	17 DU.	50		
	18 VI.	66		
	19 MO.	80		
	26 RI.	185		
III 13 cas	1 AU.	73	108	
	3 FA.	7		
	7 HE.	170		
	8 LA.	262		
	9 ME.(I)	46		
	9 ME.(II)	36		
	11 PE.	98		
	12 PI.	64		
	20 PA.	230		
	21 PI.	54		
	23 GA.	18		
	28 BA.	335		
	29 PO.	115		

Pour le calcul de la différence statistique entre chaque groupe, nous avons utilisé le test t de Student, vu le petit nombre de sujets composant chaque groupe.

L'absence de différence entre les groupes II et III s'explique par la grande dispersion des résultats dans le groupe III. Il nous semble que cette dispersion est liée au fait que l'existence de bile dans les cellules de Kupffer n'est pas en rapport seulement avec l'intensité de l'ictère, mais aussi avec sa durée.

D'autre part, et surtout, il existe un décalage notable dans le temps entre les signes cliniques et les signes histologiques. C'est le cas, en particulier, pour les observations n° 3 et 23 où l'ictère a été

très intense; les signes histologiques sont à leur maximum alors que le taux sérique de bilirubine revient à la normale.

Si l'on écarte ces 2 observations et celles où la stase kupfferienne ne s'accompagne pas de stase canalaire (9 (II); 12), le taux moyen de bilirubine sérique du groupe III est 153 mg/l et la différence avec le groupe II est significative ($t = 3,4$), avec un risque d'erreur inférieur à 1 %.

Arguments apportés par l'étude en M.O. au diagnostic étiologique des cholestases intrahépatiques aiguës.

1° - Le diagnostic d'hépatite virale aiguë. (5, 23, 52, 61, 64, 86).

1- Les signes de cholestase dans l'hépatite virale :

Elle est habituelle, mais elle est modérée dans l'hépatite commune. Des thrombi biliaires s'observent dans près de 50 % des cas à la phase aiguë. C'est dans les 15 premiers jours de l'ictère qu'elle est la plus intense. Son évolution est grossièrement parallèle à l'évolution clinique de l'ictère et au taux de bilirubine. En revanche, il n'y a pas de relation nette entre l'importance de la cholestase et l'intensité des lésions hépatocytaires (23-64). Ces notions sont retrouvées dans notre étude. Cependant, il nous semble qu'il existe un retard des signes histologiques de cholestase sur les signes cliniques.

2- Les arguments devant un tableau cholestatique pour une hépatite virale aiguë sont représentés par l'association d'une dégénérescence hépatocytaire et d'une inflammation faite de lymphocytes dans l'espace porte et dans le lobule. Dans les formes dites cholestatiques de l'hépatite aiguë virale, le diagnostic peut être rendu difficile par l'importance des signes de cholestase en regard d'une atteinte discrète des hépatocytes (86). Dans nos observations, ce diagnostic a toujours été facile. Les difficultés les plus grandes peuvent se poser avec les hépatites médicamenteuses dont les lésions peuvent être identiques. La présence d'une stéatose au cours d'une hépatite virale peut créer des difficultés avec l'hépatite alcoolique.

Tardivement et dans les formes sévères, les lésions peuvent évoquer une obstruction biliaire : lorsque le nombre des canaux portaux semble augmenter et s'ils sont entourés de polynucléaires; d'autant que les canaux dilatés peuvent contenir des plages de bile. C'est la recherche des lésions lobulaires qui permet d'assurer le diagnostic (5).

2° - Le diagnostic d'hépatite toxique - médicamenteuse en particulier. (6 - 72 - 86 - 105).

1- Les signes de cholestase dans les hépatites toxiques :

Comme dans les hépatites virales, elle est habituelle. Mais elle peut y être très intense et pure ou très prédominante, ce qui est un

argument pour cette étiologie. Nos deux observations illustrent bien l'intensité de cette cholestase.

2 - Les arguments histologiques en faveur d'une cause toxique sont nuancés car il n'existe pas de critère absolu (6).

Plusieurs tableaux histologiques différents peuvent être réalisés. Il peut s'agir d'abord d'un tableau proche de l'hépatite virale : (c'est le cas, par exemple, des hépatites à l'Halotane, aux IMAO,...). Cependant, même dans ce cas certains éléments peuvent orienter vers une étiologie toxique : disproportion entre l'importance de la nécrose et les signes cliniques et biologiques; présence d'une surcharge graisseuse; présence d'un granulome en l'absence d'une autre cause évidente; infiltration par des éosinophiles en l'absence d'une autre cause évidente (parasitaire, par exemple); cholestase périportale d'apparition précoce; atteinte des canaux biliaires (6).

Il peut s'agir d'un tableau de cholestase prédominant (c'est le cas, en particulier, des hépatites réalisées par la Chlorpromazine, les phénothiazines, le TAO, l'oxyphénisatin...). (72). A la cholestase s'associe un infiltrat cellulaire de l'espace porte mixte, mais surtout lymphoïde. Il peut exister un certain degré d'atteinte hépatocytaire surtout dans la région centrolobulaire : (variations de taille des hépatocytes, cellules ballonisées ou pycnotiques, augmentation du nombre des noyaux). Là aussi l'existence de polynucléaires éosinophiles peut orienter. Dans certains cas, ces aspects peuvent poser un problème difficile avec un obstacle sur les voies biliaires : la prolifération des canaux biliaires est inhabituelle dans les hépatites cholestatiques, mais un oedème des espaces portes associé à une infiltration par des neutrophiles autour des canaux, des infarctus biliaires, peuvent en imposer pour une obstruction (6).

Il peut s'agir d'un tableau de cholestase pure sans inflammation portale, ni lésion hépatocytaire (105).

Cet aspect est plus évocateur d'une étiologie médicamenteuse. Les médicaments en cause sont surtout les stéroïdes anabolisants. S'il n'y a pas, en général, de discussion diagnostique avec l'hépatite virale qui réalise exceptionnellement un tel tableau, on peut discuter un obstacle sur les voies biliaires.

D'autres aspects sont possibles : Hépatite granulomateuse (par exemple, avec la phénylbutazone, sulfonamides, sulfonylurée, diphénylhydantoïne...) Stéatose (par exemple, avec les tétracyclines, L. Asparaginase, méthotrexate, Maléate de Perhexiline). Cette stéatose pose peu de difficulté de diagnostic avec l'hépatite virale; elle peut en poser beaucoup plus avec l'hépatite éthylique.

Plus encore que pour les autres hépatites, le diagnostic d'hépatite cholestatique médicamenteuse repose sur un faisceau d'arguments qui sont d'abord cliniques : recherche systématique d'un agent médicamenteux devant une hépatite; à côté de drogues régulièrement toxiques, d'autres ne sont pathogènes que chez un petit nombre de sujets. Il s'agit en général d'un mécanisme d'hypersensibilité. Celui-ci peut être prévu par certains arguments : la période de sensibilisation est longue, 1 à 4 semaines, mais la rechute est rapide à une deuxième administration. La présence de fièvre, d'un rash cutané, d'une

éosinophilie, peut orienter. Les anticorps antimitochondries peuvent se trouver à un taux faible. Les tests de transformation lymphoblastique et d'inhibition des macrophages sont souvent décevants car l'antigène pathogène peut être un métabolite du médicament en cause. (105).

3° - Les cholestases au cours de la grossesse et des traitements contraceptifs. (87, 91, 99)

L'ictère de la grossesse est moins fréquent que l'hépatite virale. Le tableau clinique est celui d'un ictère cholestatique pur, sans douleur, sans baisse de l'état général, sans hypertrophie hépatosplénique. La bilirubine conjuguée et les phosphatases alcalines sont élevées. Les transaminases peuvent être élevées quelquefois. Les lésions histologiques sont celles d'une cholestase pure sans lésions hépatocytaires. Le pronostic est excellent. L'ictère et la cholestase disparaissent après l'accouchement mais rechutent lors d'une nouvelle grossesse. Le tableau clinique et histologique des ictères liés au traitement contraceptif est identique. Les deux affections surviennent souvent chez les mêmes femmes (62), et ont surtout une incidence génétique commune. (32, 35).

4° - La cholestase récurrente bénigne (8, 98 bis).

Il s'agit d'épisodes répétés de cholestase bénigne chez des sujets jeunes : ictère accompagné de prurit sans douleur ni fièvre. Biologiquement, il n'y a pas de cytolyse, la bilirubine conjuguée et les phosphatases alcalines sont élevées. La clairance de la B.S.P. est abaissée.

En microscopie optique, les lésions associent une cholestase centrolobulaire et une dégénérescence focale des hépatocytes. Les espaces portes peuvent contenir une infiltration lymphocytaire et une discrète prolifération ductulaire. Entre les poussées, le foie revient à la normale. Ces lésions n'ont évidemment rien de caractéristique. Nous n'avons pas rencontré de telles observations.

5° - L'hépatite alcoolique réalise un tableau évocateur (54, 86).

L'hépatite alcoolique réalise souvent un épisode aigu qui associe des douleurs de l'hypochondre droit, un ictère, de la fièvre, avec une leucocytose. Parfois existe une ascite, voire des signes d'encéphalopathie.

La cholestase n'est pas intense et reste un signe accessoire. L'élément le plus caractéristique est l'existence d'une dégénérescence des hépatocytes allant jusqu'à la nécrose, le plus souvent sous forme de corps hyalins de Mallory : il s'agit d'un matériel intracytoplasmique, périnucléaire, éosinophile, constitué de protéines dénaturées. Cependant, ces corps hyalins ne sont pas spécifiques et peuvent se rencontrer dans d'autres circonstances (hépatite chronique active, cirrhose biliaire primitive, hépatome, maladie de Wilson, hépatite toxique au phosphore, au maléate de Perhexiline). Ils sont, en général,

associés à une infiltration de polynucléaires neutrophiles qui prédomine souvent autour des hépatocytes lésés. L'association à une stéatose est encore plus évocatrice. Cette hépatite alcoolique peut, en outre, survenir sur un foie déjà fibreux ou cirrhotique. Nos 5 observations illustrent bien ces différents aspects.

6° - Les cholestases postopératoires (16, 42, 48, 88)

Mis à part une obstruction extrahépatique, les cholestases postopératoires précoces peuvent relever de facteurs multiples et souvent associés : La production de pigment biliaire peut être augmentée par une hémolyse, la transfusion de sang conservé, la résorption d'une hémorragie. En éliminant une atteinte hépatocellulaire médicamenteuse (Halothane par exemple), ou une cause virale, deux éléments peuvent intervenir dans le défaut de la sécrétion biliaire : l'anoxie liée à l'hypotension et au choc, et une atteinte septique. Il s'agit habituellement d'interventions longues et difficiles.

En dehors des chocs sévères où l'on peut rencontrer une cytolyse nette et une nécrose centrolobulaire, le tableau réalisé est celui de la cholestase postopératoire bénigne. L'hyperbilirubinémie conjuguée peut être importante. Les phosphatases alcalines et les transaminases sont à un taux normal ou modérément élevé. Les lésions histologiques sont mineures : à côté des signes de cholestase, on peut noter de discrètes lésions de nécrose centrolobulaire.

Cette nécrose est sans doute en rapport avec le choc. (29)

7° - Les cholestases au cours des infections sévères (28, 74, 93)

Elles peuvent se rencontrer au cours de septicémie à Gram + ou Gram -. La plus anciennement connue survient au cours des pneumonies à pneumocoques. Il s'agit souvent d'infections urinaires, en particulier à E. Coli., ou de septicémies postopératoires. A côté d'un élément hémolytique (chez des sujets prédisposés : déficit en G6PD par exemple), l'ictère est dû à une atteinte hépatocellulaire. Il s'agit d'une hépatite non spécifique : à côté des lésions de cholestase, on peut noter une nécrose focale et un infiltrat cellulaire inflammatoire polymorphe périportal. En outre, à la phase aigue de l'hépatite à pneumocoques, le nombre des lipocytes est augmenté.

L'observation 30 illustre l'intrication de l'élément infectieux et de l'intervention dans l'apparition de cette cholestase. L'existence d'une surcharge ferrique des cellules de Kupffer est sans doute le témoin d'un facteur hémolytique transitoire (il est d'ailleurs notable de remarquer que cette surcharge a disparu sur un examen biopsique réalisé un mois plus tard, au décès du malade).

8° - D'autres difficultés diagnostiques peuvent se rencontrer.

En choisissant de limiter notre étude aux cholestases intrahépatiques, nous avons écarté l'aspect histologique des obstructions des voies biliaires. Il reste, comme nous l'avons souligné, que certaines hépatites virales ou médicamenteuses peuvent prêter à confusion si

la cholestase est intense : de volumineux infarctus biliaires font évoquer l'obstruction, surtout si les lésions hépatocytaires sont discrètes ou absentes.

Nous avons écarté aussi les cholestases chroniques qui, à leur début, peuvent être difficiles à reconnaître. C'est le cas, en particulier, de la cirrhose biliaire primitive où la lésion caractéristique des ductules est souvent absente sur les biopsies à l'aiguille; où l'existence d'un granulome peut être très évocatrice, mais orienter à tort vers une hépatite granulomateuse. C'est le cas aussi de la cholangite sclérosante primitive (17) où l'histologie, à côté de signes de cholestase non spécifiques, peut montrer des anomalies des canaux intrahépatiques en pelure d'oignons.

Arguments apportés par l'étude en M.O. au pronostic des cholestases intrahépatiques aiguës.

- 1° - Les éléments propres à la cholestase ne sont pas capables, dans les cholestases aiguës, d'apporter des arguments évolutifs.

L'intensité des signes histologiques de cholestase est le reflet de l'ictère clinique et biologique. L'ictère en soi n'apparaît pas comme un élément important du pronostic. Il faut seulement noter que les formes les plus cholestatiques ont souvent une évolution régressive lente.

Cependant, l'évolution chronique de la cholestase, écartée de notre étude, peut être liée à certaines anomalies.

C'est le cas de l'hépatite cholestatique mortelle non cirrhogène, (41, 101) où, à côté d'une cholestase intense, persiste une nécrose périportale qui peut s'associer à une fibrose discrète, et à une disparition des canaux biliaires.

L'autre aspect est celui de l'hépatite cholestatique acholangique (2,11,30,59). Ici, à une cholestase majeure, s'associe une raréfaction des canaux biliaires dans les espaces portes. Sur les coupes sériées, on note une nécrose de l'épithélium biliaire, remplacé par un tissu fibreux.

Cependant, l'existence de lésions des ductules et des canaux biliaires dans les hépatites aiguës et chroniques, ne semble pas liée nécessairement à l'existence d'une cholestase (13, 73). L'évolution clinique apparaît en tout cas plus grave en présence de ces lésions canalaïres.

- 2° - Les signes associés à la cholestase sont en fait essentiels.

Trois situations sont de mauvais pronostics :

1 - L'existence d'une nécrose cellulaire massive, au cours d'une hépatite quelle que soit sa cause, est un élément de mauvais pronostic : les sujets ont plus de chance d'évoluer vers une forme mortelle ou une cirrhose. Cependant, cette constatation doit être nuancée par le fait que l'étendue de la nécrose peut varier d'une partie à une autre du foie

la biopsie à l'aiguille n'est donc pas un élément toujours représentatif (5). Enfin, des formes graves d'hépatite, tant cliniques qu'histologiques, peuvent guérir sans séquelles (par exemple, notre observation n°3).

2 - Les lésions de l'hépatite chronique active (5, 86, 90).

La cholestase n'y est pas habituellement sévère, mais sa présence n'est pas incompatible avec le diagnostic (par exemple, notre observation n° 19). L'existence d'une infiltration lymphocytaire de l'espace porte s'étendant au parenchyme, de zones de nécrose en foyers (piecemeal necrosis), de septa fibreux dans les lobules, pouvant s'étendre en pont de l'espace porte à la région centrolobulaire, sont caractéristiques de cette hépatite évolutive.

3 - Les lésions de cirrhose.

Les étiologies de la cholestase au cours des cirrloses, sont multiples. Deux sont plus particulièrement intéressantes dans cette étude : l'hépatite virale aigue surajoutée (par exemple, nos observations 14, 15, 18), et l'hépatite éthylique aigue surajoutée (par exemple, notre observation n° 26). La biopsie hépatique est particulièrement utile ici, permettant d'affirmer l'existence d'une cirrhose antérieure et d'apprécier la gravité des lésions en rapport avec l'épisode aigu (très importantes comme dans nos observations 14 et 26 dont l'évolution est mortelle), et, éventuellement, la nature étiologique de celles-ci.

En résumé, l'étude en microscopie optique est d'un grand intérêt dans les cholestases intrahépatiques aigues : les signes de cholestase histologiques ont une bonne corrélation avec l'intensité clinique et biologique de l'ictère; mais c'est au diagnostic étiologique et au pronostic qu'elle est le plus utile.

Elle n'a cependant de valeur qu'intégrée dans une synthèse des éléments cliniques, radiologiques et biologiques : elle ne peut qu'exceptionnellement à elle seule permettre un diagnostic de certitude. A l'inverse, beaucoup des renseignements qu'elle peut apporter sont perdus si le pathologiste n'est pas orienté par un contexte clinique et biologique précis.

2° - Les données de la microscopie électronique (M.E.) dans les cholestases aiguës.

Au contraire de l'étude en M.O. dont l'intérêt clinique immédiat est indiscutable, l'étude en M.E. de la cholestase a apporté surtout une meilleure connaissance de la physiopathologie de celle-ci (exceptée la mise en évidence de particule virale d'un intérêt diagnostique certain). (9).

Rappel physiologique : Mécanismes de la sécrétion hépatocyttaire - (25-26-27-55).

La bile produite par les hépatocytes est sécrétée dans les canalicules. La sécrétion de l'eau n'obéit pas à un mécanisme de filtration hydrostatique : la pression biliaire est constamment plus élevée que la pression sinusoïdale. Ceci est un argument pour juger accessoire les phénomènes purement mécaniques dans l'apparition de la cholestase. Au contraire, cette sécrétion obéit à un mécanisme de filtration osmotique sous la dépendance de la sécrétion active de plusieurs substances par l'hépatocyte.

Il existe au moins trois modes de transports actifs différents de l'hépatocyte dans le canalicule biliaire :

- 1° Une fraction de la sécrétion biliaire dépend de celle des sels biliaires : ceux-ci sont sécrétés de façon active par l'hépatocyte. Cette sécrétion est limitée par un transport maximum (T_M). C'est ainsi que le déhydrocholate de sodium qui ne forme pas de micelles, a un rôle cholérétique.
- 2° Une fraction est sécrétée indépendamment des sels biliaires, mais avec le sodium (Na) et d'autres ions. Le transport du Na est actif. Il utilise une A.T.P.ase (1) Na-K dépendante membranaire. Ce transport est stimulé par l'AMP⁽²⁾ cyclique (et par la théophylline et le glucagon), l'hydrocortisone et le phénobarbital, qui peuvent être cholérétiques.
- 3° Le mécanisme d'excrétion des substances dites choléphiles (Bilirubine, B.S.P. et autres colorants), est différent des précédents.

Ainsi, les modifications des structures responsables de la synthèse des sels biliaires (microsomes, mitochondries), de leur transport actif ou de celui d'autres substances (appareil de Golgi, membrane canaliculaire), peuvent être responsables de l'apparition ou de la persistance d'une cholestase.

(1) Adénosine triphosphatase

(2) Adénosine monophosphate

Lésions hépatocytaires observées en M.E. au cours des cholestases aiguës intrahépatiques. (64 - 71 - 84).

1° - L'atteinte du Réticulum endoplasmique (R.E.)

Le R.E. est le siège de la 7 alpha hydroxylation du cholestérol (10). Cette hydroxylation est l'étape limitant la vitesse de synthèse des acides biliaires et le siège du rétrocontrôle de cette synthèse par les acides biliaires (55).

Les modifications de ces organelles ont donc été d'abord considérées par certains (81), comme essentielles.

Dans la cholestase, le réticulum endoplasmique lisse (R.E.L.) est hypertrophié, parfois fragmenté.

Le réticulum endoplasmique rugueux (R.E.R.) se fragmente aussi. Il peut contenir des gouttelettes opaques aux électrons (56). Le nombre des ribosomes libres augmente, (82), comme celui des polyribosomes : (56 - 82) qui se disposent en anneaux (56), ou sont linéaires (82).

2° - Les mitochondries (12-56-82-83).

Elles sont le siège de l'oxydation de la chaîne latérale du cholestérol qui conduit aux acides biliaires.

Elles sont gonflées, se divisent, prenant parfois une forme en haltère. Les crêtes s'allongent, s'étendent à la périphérie de l'organelle, s'enroulent. La membrane externe montre des discontinuités, et souvent une séparation entre la membrane externe et interne. Les "microbodies" sont plus gros et plus nombreux. La matrix devient plus granuleuse.

3° - L'appareil de Golgi (56 - 82 - 83).

Avec les vésicules, il joue sans doute un rôle de transport jusqu'à la membrane canaliculaire.

Les lamelles et les vacuoles sont dilatées. Chaque vacuole est entourée de petites vésicules de 500 A de diamètre. D'autres structures équivalentes sont trouvées au voisinage : les corps multivésiculaires (80). L'appareil de Golgi peut aussi contenir des gouttelettes denses aux électrons.

4° Lysosomes et vacuoles.

Un matériel lamellaire et spiralé, contenant probablement des phospholipides est trouvé dans de grosses vacuoles péribiliaires sans doute dérivées de l'appareil de Golgi (71). Il peut s'agir de cristaux liquides du mélange sels biliaires - cholestérol- phospholipides, dont les concentrations respectives ne permettent pas la formation normale de micelles. Ces vacuoles contiennent aussi des phosphatases acides (19).

Les lysosomes péricanaliculaires sont augmentés en nombre. Un matériel fibrillaire dense (probablement pigmentaire) est trouvé près de la membrane du canalicule.

Des vacuoles claires à une seule membrane, sont distribuées près du pôle sinusoidal et plus près du noyau. Leur association à des invaginations de la membrane hépatocytaire en regard de l'espace de Disse, évoque la possibilité d'un phénomène de pinocytose (56).

5° - Les lésions du canalicule.

Le canalicule (7 - 66) est formé par la réunion des membranes de 2 ou 3 hépatocytes. Chez l'homme, son diamètre normal atteint 0,5 à 1,5 μ . Il est entouré par une zone bien définie de cytoplasme plus compact : l'ectoplasme péricanaliculaire, libre d'organelles. Au-delà, au contraire, le cytoplasme péricibiliaire est très riche en organelles précédemment décrites. L'ectoplasme a une structure filamenteuse. Philips et collaborateurs (65) ont mis en évidence des microfilaments ayant des propriétés contractiles identiques à l'actine. Les membranes de chacun des hépatocytes sont reliées solidement entre elles par des moyens d'union étroits (Zona occludens, Zona adherens, Macula adherens). La membrane hépatocytaire décrit dans la lumière canaliculaire des microvillosités, de 0,08 μ de diamètre, 0,2 μ de hauteur, au nombre de 6 à 30.

Dans la cholestase, les canalicules sont augmentés de volume. Cette dilatation est irrégulièrement répartie : à côté de canalicules très dilatés, d'autres sont presque normaux. Les microvillosités sont absentes, déformées, ou remplacées par de larges bulles intersticielles ("Blebs") qui peuvent obstruer la lumière. Les complexes jonctionnels sont intacts. La lumière canaliculaire contient un matériel lamellaire dense identique à celui rencontré dans les vacuoles péricanaliculaires. L'ectoplasme péricanaliculaire est considérablement densifié. A ces modifications structurelles correspondent des modifications histochimiques : L'activité A T P asique normalement localisée sur les microvillosités canaliculaires disparaît (pour apparaître sur la face sinusoidale et latérale de l'hépatocyte). Il en est de même pour les phosphatases alcalines (19 - 103).

Enfin, Miyai a décrit une transformation lamellaire de la membrane hépatocytaire. Dans les zones où la membrane est anormale, les granules intramembranaires sont absents ou peu nombreux (les granules protéiques intercalés entre les 2 couches lipidiques de la membrane sont considérés comme porteurs des fonctions membranaires). (56 - 57).

Toutes ces lésions hépatocytaires sont communes aux cholestases intra et extrahépatiques, humaines et expérimentales, quelque soit le toxique utilisé.

L'atteinte ductulaire.

Rappel physiologique : Rôle du ductule biliaire et des canaux biliaires.

Il est double :

- sécrétoire surtout; le ductule sécrète des bicarbonates et peut-être du calcium (96). Cette sécrétion est accrue par la sécrétine.
- mais aussi de réabsorption; celle-ci porte sur l'eau, les sels biliaires, les pigments biliaires (77).

Les ductules normaux sont bordés de 2 à 4 cellules épithéliales. Ces cellules présentent des microvillosités et parfois des cils, et surtout un petit nombre de vésicules de pinocytose à leur pôle luminal.

Dans la cholestase, les ductules prolifèrent, la membrane basale est dupliquée et souvent entourée de cellules inflammatoires et de fibres collagènes. Les microvillosités sont raccourcies, absentes ou remplacées par de larges bulles intersticielles et des diverticules intracytoplasmiques (77-79-96). L'existence de pigment biliaire dans le cytoplasme et les vésicules intracytoplasmiques, l'augmentation du nombre et de la taille des vésicules sur les faces latérales et surtout au pôle basal de la cellule, suggèrent un processus de réabsorption plus intense au cours de la cholestase.

Toutes ces lésions sont identiques dans les cholestases intra et extra-hépatiques.

A la lumière de ces constatations, quel peut être le mécanisme de mise en jeu de la cholestase ?

1° - Les théories mécaniques ont été les premières proposées par analogie avec la cholestase extra-hépatique.

Les mécanismes invoqués font intervenir les bouchons ou thrombi biliaires qui obstrueraient les canalicules, les ductules ou les canaux biliaires. Une autre hypothèse souvent défendue est celle de la "cholangiolite" qui serait responsable d'un obstacle entre le canalicule et les canaux biliaires (52).

Contre cette dernière hypothèse, Sasaki (77) apporte un argument de poids : les lésions ductulaires - qui sont d'ailleurs identiques dans la cholestase intra et extra-hépatique - sont retrouvées aussi bien dans l'hépatite alcoolique ou l'intoxication au CCl_4 qu'il y ait ou non cholestase. Nous avons d'ailleurs vu que Christoffersen fait la même remarque à propos des hépatites chroniques actives.

L'argument le plus solide contre ces théories et en faveur des théories fonctionnelles, est expérimental. Guy Albot (1) a reproduit chez le rat le syndrome biochimique et histologique de cholestase par cholépéritoine partiel ou total : un mécanisme chimique est donc capable de reproduire la cholestase. De même valeur est l'existence d'un syndrome de cholestase atteignant le lobe du foie non concerné par une ligature du canal biliaire du lobe voisin. (14 - 15).

Doit-on cependant écarter toute possibilité de facteur mécanique dans la cholestase intrahépatique ? Il reste un certain nombre de syndromes dans lesquels l'atteinte très prédominante des ductules ou des canaux peut faire discuter leur rôle : c'est le cas de l'intoxication expérimentale par l'A N I T (83), de la cirrhose biliaire primitive, et de l'intoxication prolongée par l'acide lithocholique (84).

- 2° - Les théories fonctionnelles sont celles qui retiennent l'attention aujourd'hui : l'identité des modifications morphologiques observées chez l'homme ou chez l'animal lors des obstacles biliaires ou des cholestases intrahépatiques de causes diverses, a conduit à envisager un mécanisme commun biochimique - c'est-à-dire un trouble du métabolisme de l'hépatocyte.

En fonction des connaissances physiologiques actuelles, trois points d'impact métabolique sont possibles :

Il peut s'agir :

- soit d'un trouble du métabolisme des acides biliaires,
- soit d'une atteinte du transport membranaire du sodium, ou de l'A.T.P.ase Na-K dépendante,
- soit d'un trouble concernant le transport et la sécrétion des substances choléphiles.

- 1 - Le rôle des acides biliaires a été le premier envisagé.

Deux hypothèses complémentaires ont été inégalement étudiées : La première a été justifiée par de nombreux travaux expérimentaux : certains acides biliaires sont capables de reproduire des lésions de cholestase.

Les lésions expérimentales induites par les acides biliaires. L'acide lithocholique, conjuguée ou non à la taurine est responsable des lésions histologiques de cholestase en M.E. (44-56-57-76-80), chez différents animaux (rat, hamster) qu'il soit administré chez l'animal entier ou à un foie isolé. L'acide chénodésoxycholique produit des lésions identiques chez le rat (56).

Popper et Schaffner ont voulu faire jouer un rôle particulier aux lésions du Réticulum endoplasmique (R.E.L.) dans la cholestase (81). C'est la théorie du R.E.L. hypertrophié, hypoactif. Ils ont montré, in vitro, sur des microsomes de rat, que les acides biliaires dihydroxylés, libres et conjugués, inhibaient le système d'oxydo-réduction microsomial dépendant du cytochrome P 450 (37-38) (Responsable de la 7 α hydroxylation du cholestérol).

Parallèlement, les mêmes auteurs ont mis en évidence un effet biochimique identique sur les microsomes de la ligature biliaire chez le rat (36-82). Enfin, ils ont tenté de trouver des modifications sériques des acides biliaires au cours de la cholestase chez le rat (33) et chez l'homme (34), compatibles avec leurs constatations précédentes. De ces travaux conduits avec rigueur, on peut retenir que les modifications du R.E.L. sont en fait plutôt une conséquence de la cholestase (car elles ne sont pas les plus précoces); que les acides biliaires jouent certainement un rôle dans les modifications qu'elle entraîne.

Les mitochondries ont paru aussi pouvoir jouer un rôle essentiel dans la cholestase : elles sont le site des phosphorylations oxydatives, et leur atteinte réduirait l'énergie de sécrétion. La cholestase, in vivo et in vitro, diminue, en effet, l'activité des cytochromes mitochondriaux (63) et cet effet est relié à l'action des sels biliaires (51). Là aussi, cette atteinte peut n'être qu'une conséquence (les lésions de la mitochondrie sont mineures au début).

La deuxième hypothèse n'a encore reçu qu'un petit nombre d'arguments : existe-t-il des modifications du métabolisme des acides biliaires caractéristiques de la cholestase ?

Les études des taux sériques et urinaires des acides biliaires au cours des différents types de cholestase sont encore peu nombreuses (31-34-53-58-87-98-102). Dans quelques cas particuliers, on a noté un taux d'acide lithocholique très élevé dans le sang et les urines au cours d'une atresie des voies biliaires (4); la présence d'acide ursodésoxycholique et un taux élevé d'acide chénodésoxycholique au cours de cholestase familiale progressive (22-104).

2 - L'atteinte du transport membranaire du Na a pu être évoquée dans deux circonstances.

Les acides biliaires monohydroxylés (et d'autres anions organiques) sont capables d'inhiber le transport actif du Na. D'autre part, l'acide lithocholique à forte concentration est capable d'induire une cholestase (84). Les sels biliaires di et trihydroxylés, dans certaines circonstances, peuvent diminuer le flux biliaire dans des foies perfusés (27-56), diminuer le transport de l'acide cholique et l'excrétion du Na (27). Enfin ces acides biliaires peuvent entraîner des lésions morphologiques des canalicules compatibles avec l'atteinte de ce transport membranaire : les lésions morphologiques expérimentales dues à l'acide lithocholique prédominent nettement sur la membrane canaliculaire (57) et sont très précoces (4 h).

L'excès des sels biliaires dihydroxylés peut altérer la membrane pour former dans la lumière des complexes membrane-sels biliaires (89). Ainsi, des modifications des sels biliaires seraient-elles capables de modifier le transport membranaire du Na. Cette atteinte précoce pourrait expliquer certaines cholestases.

D'autre part, les oestrogènes et les stéroïdes 17 α -éthynyl substitués inhibent in vitro l'A.T.P.ase Na-K dépendante (55). Ceci peut rendre compte de certaines cholestases (cholestase de la grossesse, des contraceptifs oraux).

- 3 - Enfin, il est possible que certaines cholestases soient liées à une atteinte du système de transport des substances choléphiles. Un argument indirect pour cette hypothèse peut être trouvé dans une constatation clinique : certaines substances à pouvoir cholestatique (les stéroïdes hormonaux par exemple) modifient de façon fréquente et isolée la clairance de la B.S.P. au moins au début de leur administration (105). Un ictère apparaîtra, ensuite seulement, chez un petit nombre de sujets (par défaut héréditaire d'un mécanisme de compensation ?). Cette atteinte est cependant difficile à apprécier puisqu'elle est constante lorsque la cholestase est installée.

Mécanisme de la régurgitation sanguine de la bile.

Cette régurgitation est possible à trois niveaux :

1° - Existe-t-il des communications canalicula-Dissiennes ?

De telles communications n'ont jamais été observées. Cette hypothèse avait été soulevée en 1959 par Schaffner (78). Les seules communications observées (97) correspondent à des nécroses hépatocytaires - élément tardif pour expliquer la régurgitation biliaire - . En tout cas les complexes jonctionnels qui assurent l'étanchéité du canalicule ont toujours été trouvés intacts dans la cholestase.

2° - Existe-t-il une régurgitation transhépatocyttaire ?

Plusieurs éléments peuvent l'évoquer :

Les microvillosités dirigées dans l'espace entre sinusoiïde et hépatocyte, sont plus importantes. La surface d'échange avec les sinusoiïdes est encore augmentée par l'élargissement de l'espace interhépatocyttaire (78). En outre, l'activité A.T.P.asique normalement localisée sur les microvillosités canaliculaires se porte sur les faces latérales et basales de l'hépatocyte (19), "comme s'il se produisait un renversement de la polarité biliaire en direction des espaces sanguins" (55). Enfin, l'association de vacuoles situées au pôle sinusoiïdal, à des invaginations de la membrane hépatocyttaire, en regard de l'espace de Disse, évoque la possibilité d'un phénomène de pinocytose (56).

3° - Existe-t-il une régurgitation transductulaire ?

Cette régurgitation est démontrée par l'existence de pigments biliaires intracytoplasmiques et intravésiculaires dans les cellules ductulaires; par la présence de corps lipiques dans ces vésicules; par l'augmentation des vésicules de pinocytose au pôle basal, évoquant une pinocytose inverse; enfin, par l'existence de modifications de la membrane basale (77).

La cholestase est donc caractérisée en microscopie électronique par l'identité des lésions observées quel que soit son mécanisme : cholestase extrahépatique, cholestase intrahépatique de causes diverses. Cette constatation a conduit à envisager un mécanisme commun qui devrait être biochimique. C'est surtout vers un trouble du métabolisme des sels biliaires que les différents travaux se sont orientés.

Le point d'impact initial ou principal des lésions créant la cholestase est plus difficile à préciser. Il a d'abord été recherché dans les lésions du réticulum endoplasmique, siège de la 7 α hydroxylation du cholestérol; ensuite dans celles des mitochondries, source de l'énergie de sécrétion de l'hépatocyte. Ces lésions apparaissent plutôt comme des conséquences car elles ne sont ni précoces ni intenses dans les cholestases expérimentales induites par les sels biliaires.

En revanche, au cours de ces mêmes expériences, l'importance des lésions canaliculaires et cytoplasmiques péricanalaires conduit à leur donner une place prépondérante. D'autant que la membrane canaliculaire est le siège des différents sites de transport de l'hépatocyte.

Il est possible que toutes les étiologies des cholestases n'aient pas le même mécanisme initial : les lésions sont sans doute plus spécifiques en cas de cholestase pure que lors de nécroses hépatocytaires. En particulier, il est possible que les lésions ductulaires jouent un rôle essentiel dans la cirrhose biliaire primitive par exemple. Par ailleurs, nous n'avons pas envisagé les mécanismes de la prolongation de la cholestase dans lesquels la prolifération ductulaire joue un rôle. L'administration prolongée d'acide lithocholique est capable de reproduire cette prolifération dans plusieurs espèces (84).

CONCLUSION

L'étude de 30 observations de sujets adultes présentant un tableau de cholestase intrahépatique aigue, conduit à souligner l'intérêt de l'examen en microscopie optique : il est double, étiologique et pronostique, par l'analyse de signes qui accompagnent la cholestase. Trois étiologies sont particulièrement soulignées : les hépatites virales, les hépatites médicamenteuses et les hépatites alcooliques. Le pronostic repose surtout sur l'importance de la nécrose, et les lésions préexistantes (Hépatite chronique active, Cirrhose).

Les signes histologiques de cholestase ont une bonne corrélation avec l'intensité clinique et biologique de l'ictère.

Cette étude n'a de valeur qu'intégrée dans une synthèse clinique, biologique et radiologique. Beaucoup de renseignements sont perdus si le pathologiste n'est pas orienté par un contexte précis.

Les travaux réalisés en microscopie électronique ont permis d'éclairer certains mécanismes de la cholestase. Les lésions observées sont identiques quelque soit la cause : cholestase extrahépatique, cholestase intrahépatique d'origines diverses. Ceci conduit à envisager un mécanisme commun qui serait biochimique. Un trouble du métabolisme des acides biliaires est le premier retenu. La lésion initiale de la cholestase est plus difficile à préciser. De nombreux arguments plaident pour une origine hépatocytaire. L'atteinte du Reticulum Endoplasmique et des mitochondries apparaît plutôt secondaire.

Les lésions du canalicule, siège des sites du transport actif des éléments de la bile, pourraient jouer ce rôle.

Le Président de la Thèse : Pr. BRETTE

Le Directeur de l'Unité

LYON-NORD

Pr. J.P. NEIDHARDT

Vu et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université

CLAUDE-BERNARD

Pr. D. GERMAIN

- 1 - G. ALBOT, M. PARTURIER-ALBOT, E. HOUSSET, J.P. ETIENNE, J. BARBE.
Ultrastructure du foie dans l'intoxication biliaire par cholépéritoiné total ou partiel chez le rat.
Rev. Int. Hépatol., 1966, 16, 289-305.
- 2 - G. ALBOT, J.P. CAMILLERI, M. REYNES.
De l'origine virale de certaines cholestases intrahépatiques chroniques : un cas d'ictère à forme hypercholestatique et hyperlipémique évoluant vers la chronicité.
Sem. Hop. Paris, 1973, 49, 3481-3495.
- 3 - K.F. ARONSEN
Late effects of biliary stasis on the effective liver blood flow.
Acta - Chir. Scand., 1968, 134, 278-281.
- 4 - P. BACK
Synthesis and excretion of bile acids in a case of extrahepatic biliary atresia.
Helvetica Medica Acta, 1973, 37, 193.
- 5 - L. BIANCHI, J. DEGROOTE, V.J. DESMET, P. GEDIGK, G. KORB, H. POPPER, H. POULSEN, P.J. SHEUER, M. SCHMIDT, H. THALER, W. WEPLER.
Morphological criteria in viral hepatitis.
Lancet, 1971, I, 333-337.
- 6 - Guidelines for diagnosis of hepatic drug induced liver injury in liver - biopsies.
Lancet, 1974, I, 854-857.
- 7 - C. BIAVA
Studies on cholestasis. The fine structure and morphogenesis of hepatocellular and canalicular bile pigment.
Lab. Invest., 1964, 13, 1099-1123.
- 8 - L. BIEMPICA, S. GUSTEIN, I.M. ARIAS.
Morphological and Biochemical Study of benign recurrent cholestasis.
Gastroenterology, 1967, 52, 521-535.
- 9 - C. BONNAMOUR
Lésions histologiques et particules virales dans les affections hépatiques à antigène australia.
Thèse Médecine, Lyon, 1974.
- 10 - G.S. BOYD, I.W. PERCY-ROBB.
Enzymatic regulation of bile acid synthesis.
Am. J. Med., 1971, 51, 580-587.

- 11 - J. CAROLI, V. NUSINOVICI, A. BENAMMAR, V.G. LEVY.
Hépatites cholestatiques acholangiques à évolution xanthomateuse et cirrhogène.
Am. Med. Int., 1973, 124, 761-779.
- 12 - J.S. CARRUTHERS, J.W. STEINER.
Experimental extrahepatic biliary obstruction : fine structural changes of liver cell mitochondria.
Gastroenterology, 1962, 42, 419-430.
- 13 - P. CHRISTOFFERSEN, O. DIETRICHSON, V. FABER, H. POULSEN.
The occurence and significance of abnormal bileduct epithelium in chronic aggressive hepatitis.
Acta Path. Microbiol. Scand., A, 1972, 80, 294-302.
- 14 - A.D. COOPER, A.L. JONES, R.E. KOLDINGER, R.K. OKNER.
Selective biliary obstruction : a model for the study of lipid metabolism in cholestasis.
Gastroenterology, 1974, 66, 574-585.
- 15 - A.D. COOPER, R.K. OKNER.
Studies of hepatic cholesterol synthesis in experimental acute biliary obstruction.
Gastroenterology, 1974, 66, 586-595.
- 16 - D.PRANDI, S. ERLINGER, J. ROCHE-SICOT, J. HUSSON, J.L. LORTAT-JACOB.
Cholostase postopératoire intrahépatique bénigne.
Nouv. Presse Méd., 1975, 4, 2165-2168.
- 17 - J. DANZI, H. MAKIPOUR, R.G. FARMER.
Primary sclerosing cholangitis.
Am. J. Gastroenterology, 1976, 65, 109-116.
- 18 - V.J. DESMET, A.M. BULLENS, J. DEGROOTE, K. HEIRWEGH.
Coloration histochimique des pigments biliaires.
Rev.Int. Hépatol., 1967, 17, 929-935.
- 19 - V.J. DESMET
Morphologic and Histochemical aspects of cholestasis.
In Progress - in liver Diseases, vol. 4
N.Y. Grune and Stratton, 1972, 97-132.
- 20 - M. DUMONT, S. ERLINGER
Influence de l'hydrocortisone sur la formation de la bile chez le rat.
Biol. Gastroentérol., 1973, 6, 197-203.
- 21 - V.J. DESMET, A.M. BULLENS, J. DEGROOTE.
A clinical and histochemical Study of cholestasis.
Gut, 1970, 11, 516-523.

- 22 - R. DEVOS, C. DE WOLF-PETERS, V. DESMET, E. EGGERMONT, K. VANACKER.
Progressive intrahepatic cholestasis.
Gut, 1975, 16, 943-950.
- 23 - I.N. DUBIN.
Intrahepatic bile stasis in acute nonfatal viral hepatitis : Its incidence, pathogenesis, and correlation with jaundice.
Gastroenterology, 1959, 36, 645-660.
- 24 - E. ELIAS
Cholangiographie in the jaundiced patient.
Gut, 1976, 17, 801-811.
- 25 - S. ERLINGER
La Cholestase.
Cahiers de Médecine, 1970, 11, 983-994.
- 26 - S. ERLINGER, C. SICOT, J.P. BENHAMOU.
Exposés de physiologie hépatique : La sécrétion de la bile.
Presse Méd., 1971, 79, 681-684.
- 27 - S. ERLINGER, D. DHUMEAUX.
Mechanism and control of secretion of bile water and electrolyts.
Gastroenterology, 1974, 66, 281-304.
- 28 - H. FAHRLÄDER, F. HUBER, F. GLOOR.
Intrahepatic retention of bile in severe bacterial infections.
Gastroenterology, 1964, 47, 590-599.
- 29 - J. FEROLDI, Y. MALLET-GUY, P. BRACONNOT, R. GUILLET, P. MALLET-GUY.
Etude expérimentale histologique et ultrastructurale du foie de choc.
Lyon Chir., 1969, 65, 720-734.
- 30 - J. FREXINOS, J.L. RUMEAU, J.P. PASCAL, R. TOURNUT, P. SUDUCA, A. RIBET.
Hépatites cholestatiques à évolution chronique.
Nouv. Press. Méd., 1976, 5, 19-22.
- 31 - B. FROSCH, H. WAGENER.
Quantitative determination of conjugated bile acids in serum in acute hepatitis.
Nature, 1967, 404-405.
- 32 - A.K. FÜRHOFF, K. HELLSTRÖM.
Jaundice in Pregnancy.
Acta. Med. Scand., 1973, 193, 259-266.

- 33 - H. GREIM, D. TRULZSCH, P. CZYGAN, J. RUDICK, F. HUTTERER, F. SCHAFFNER and H. POPPER.
Mechanism of cholestasis : 5 bile acids in normal rat livers and in those after bile duct ligation.
Gastroenterology, 1972, 63, 837-845.
- 34 - H. GREIM, D. TRULZSCH, P. CZYGAN, J. RUDICK, F. HUTTERER, F. SCHAFFNER, and H. POPPER.
Mechanism of cholestasis : 6 bile acids in human liver with or without biliary obstruction.
Gastroenterology, 1972, 63, 846-850.
- 35 - R.T. HOLZBACH, J.H. SANDERS.
Recurrent intrahepatic cholestasis of Pregnancy.
J.A.M.A., 1965, 193, 542-544.
- 36 - F. HUTTERER, P.G. BACCHIN, I.H. RAISFELD, J.B. SCHENKMAN, F. SCHAFFNER, H. POPPER.
Alteration of microsomal biotransformation in the liver in cholestasis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1970, 133, 702-706.
- 37 - F. HUTTERER, P.G. BACCHIN, H. DENK, J.B. SCHENKMAN, F. SCHAFFNER, H. POPPER.
Mechanism of cholestasis - 1 - Effect of bile acids on the microsomal cytochrom P 450 dependent biotransformation system in vitro.
Life Sci., 1970, 9, 877-887.
- 38 - Mechanism of cholestasis - 2 - Effect of bile acids on the microsomal electron transfer system in vitro.
Life Sci., 1970, 9, 1159-1166.
- 39 - N.B. JAVITT, I.M. ARIAS.
Intrahepatic cholestasis : a fonctionnal approach to pathogenesis.
Gastroenterology, 1967, 53, 171-175.
- 40 - N.B. JAVITT
The cholestatic Syndrome.
Amer. J. Med., 1971, 51, 637-641.
- 41 - P. JEAN-LOUIS
L'hépatite cholostatique maligne mortelle non cirrhogène.
Thèse Médecine, Lyon, 1973.

- 42 - P.A. KANTROWITZ, W.A. JONES, N.J. GREENBERGER, K.J. ISSELBACHER.
Postoperative hyperbilirubinemia simulating obstructive jaundice.
New. Engl. J. Med., 1967, 276, 591-598.
- 43 - P.G. KILLENBERG, C.L. HOPPEL.
Inhibition of rat liver mitochondrial oxydative phosphorylation
by sulfobromophthalein.
Mol. Pharmacol., 1974, 10, 108-118.
- 44 - J.E. KING, L.J. SCHOENFIELD.
Cholestasis induced by sodium tauroolithocholate in isolated perfused
liver.
Journal of Clinical Investigations, 1971, 50, 2305-2312.
- 45 - B. KRSTULOVIC, B. VANDAMME, V.J. DESMET.
Comparative histochemical Study of rat liver in bile duct ligation
and in α naphtyl isothiocyanate (ANIT) intoxication.
Amer. J. Path., 1968, 52, 423-435.
- 46 - LABADIE
Les sels biliaires.
Rev. Prat. 1972, 22, 3449-3464.
- 47 - A. LAGERON, G. THEODOROPOULOS, J. CAROLI.
Etude histoenzymatique des cholestases extra et intrahépatiques
humaines.
Presse Méd., 1971, 47, 2099-2102.
- 48 - J.T. LAMONT, K.J. ISSELBACHER.
Current concepts : Postoperative jaundice.
New. Engl. J. Med., 1973, 288, 305-307.
- 49 - M. LAMOTTE, E. MARTIN, J.M. SEGRESTAA, C. CAULIN.
Hépatites virales observées en milieu hospitalier parisien (85 cas).
Sem. Hop. Paris, 1966, 41, 2399-2419.
- 50 - E. LAULANIE, J. PICHOT, A. VACHON, L. NONNET.
Les acides biliaires sanguins. Métabolisme, dosage et variations
au cours des affections hépatiques.
J. Méd. Lyon, 1971, 1655-1674.
- 51 - M.J. LEE, M.W. WHITEHOUSE.
Inhibition of electron transport and coupled phosphorylation in
liver mitochondria by cholanic acids and their conjugates.
Biochim. Biophys. Acta, 1965, 100, 317-328.
- 52 - V.G. LEVY, J. CAROLI.
Contribution à l'étude de la cholostase intrahépatique : le rôle
de la cholangiolite.
Rev. Mal. Foie, 1966, 41, 281-294.

52 bis - T.B. MALLORY

The Pathology of epidemic hepatitis.

J.A.M.A., 1947, 134, 655-662.

53 - I. MAKINO, H. HASHIMOTO, K. SHINOZAKI, K. YOSHINO, S. NAKAGAWA.

Sulfated and non sulfated bile acids in urine, serum and bile of patients with hepatobiliary diseases.

Gastroenterology, 1975, 68, 545-553.

54 - H.M. MIDDLETON, G.D. DUNN, S. SCHENKER.

Alcohol induced liver injury. Pathogenesis considerations.

The Liver - Part B, Edited by F. BECKER - M. DEKKER - N.Y. 1975.

55 - Y. MINAIRE, R. LAMBERT.

Physiologie humaine : fonction biliaire.

Simep Editions, Lyon, 1976, p. 94.

56 - K. MIYAI, V.M. PRICE, M.M. FISHER.

Bile Acid Metabolism in mammals. Ultrastructural studies on the intrahepatic cholestasis induced by lithocholic and chenodeoxytholic acids in the rat.

Lab. Invest., 1971, 24, 292-302.

57 - K. MIYAI, W. MAYR, A. RICHARDSON, M.M. FISHER.

An ultrastructural look at intrahepatic cholestasis.

JAUNDICE - Plenum. Press. N.Y. and London, 1975, 383-400.

58 - G.M. MURPHY, F.H. JANSEN, B.H. BILLING.

An abnormal bile salt in P.B.C.

Gut., 1971, 12, 771.

59 - V. NUSINOVICI, A. BEN AMMAR, N. VASQUEZ-ROMERO, V.G. LEVY, J. CAROLI.

Disposition des canaux biliaires interlobulaires dans certaines hépatites cholestatiques.

Méd. Chir. Dig., 1974, 3, 93-97.

60 - M. ODA, V.M. PRICE, M.M. FISHER, M.J. PHILLIPS.

Ultrastructure of bile canaliculi with special reference to the surface coat and the pericanalicular web.

Lab. Invest., 1974, 31, 314-323.

61 - L. ORCEL, A. SMADJA, A. GRYNBLAT, J. SCOTTO.

Aspects anatomopathologiques et évolutifs actuels des hépatites à virus.

Ann. Anat.Pathol., 1970, 15, 61-104.

62 - J.M. ORELLANA-ALCADE, J.P. DOMINGUEZ.

Jaundice and oral contraceptive drugs.

Lancet, 1966, II, 1278-1280.

- 63 - K. OZAWA, H. TAKASAN, O. KIMURA.

Alteration in liver mitochondrial metabolism in a patient with biliary obstruction due to liver carcinoma.
Am. J. Surg., 1973, 126, 653-657.

- 64 - P. PALIARD, J.A. GRIMAUD.

Les aspects histologiques de la cholestase dans les hépatites aiguës et chroniques.
Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1975, 64, 359-368.

- 65 - M.J. PHILLIPS, M. ODA, E. MAK, M.M. FISHER, K.N. JEEJEEBHOY.

Microfilament dysfunction as a possible cause of intrahepatic cholestasis.
Gastroenterology, 1975, 69, 48-58.

- 66 - J. PHILLIPS, M. ODA, E. MAK, M.M. FISHER.

Bile canicular structure and function.
JAUNDICE - Plenum Press - N.Y. and London 1975, p. 367-382.

- 67 - H. POPPER, F. SCHAFFNER.

Laboratory diagnosis of liver disease. Coordinated use of histological and biochemical observations.
JAMA., 1952, 150, 1367-1372.

- 68 - H. POPPER, P.B. SZANTO.

Intrahepatic cholestasis ("cholangiolitis").
Gastroenterology, 1956, 31, 683-699.

- 69 - H. POPPER, F. SCHAFFNER.

Pathology of jaundice in intrahepatic cholestasis.
J. A. M. A., 1959, 169, 1447-1451.

- 70 - H. POPPER

Cholestasis.
Ann. Rev. Med., 1968, 19, 39-56.

- 71 - H. POPPER, F. SCHAFFNER.

Pathophysiology of cholestasis.
Human Pathol., 1970, 1, 1-24.

- 72 - H. POPPER

Drug induced liver injury.
The Liver. Edited by E.A. GALL and F.K. MOSTAFI. The Williams and Wilkins Company. Baltimore, 1973, p. 182-198.

- 73 - H. POULSEN, P. CHRISTOFFERSEN.

Abnormal bile duct epithelium in liver biopsies with histological signs of viral hepatitis.
Acta. Path. Microbiol. Scand., 1969, 76, 383-390.

- 74 - M. RAPIN, A. HIRSCH, J.R. LEGALL, A. BAROIS, M. COULON.
Les ictères au cours de septicémie, à propos de 17 cas observés
chez l'adulte.
Rev. Franç. ét. Clin. biol., 1969, 14, 472-481.
- 75 - M. RAUTUREAU, J. RAUTUREAU.
Les acides et les sels biliaires.
Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1971, 60, 445-462.
- 76 - J. RAUTUREAU, TH. COSTE, E. GOUFFIER.
Les acides biliaires et la cholestase.
Méd. Chir. Dig., 1976, 5, 189-194.
- 77 - H. SASAKI, F. SCHAFFNER, H. POPPER.
Bile ductules in cholestasis : Morphologic Evidence for secretion
and absorption in man.
Lab. Invest., 1967, 16, 84-95.
- 78 - F. SCHAFFNER, H. POPPER.
Morphologic studies of cholestasis.
Gastroenterology, 1959, 37, 565-573.
- 79 - F. SCHAFFNER, H. POPPER.
Electron microscopic studies of normal and proliferated bile
ductules.
Am. J. Pathol., 1961, 38, 393-410.
- 80 - F. SCHAFFNER, N.B. JAVITT.
Morphologic changes hamster liver during intrahepatic cholestasis
induced by taurolithocholate.
Lab. Invest., 1966, 15, A 83 - A 92.
- 81 - F. SCHAFFNER, H. POPPER.
Hypothesis : Cholestasis is the result of hypoactive hypertrophic
smooth endoplasmic reticulum in hepatocyte.
Lancet., 1969, 2, 355-359.
- 82 - F. SCHAFFNER, P.G. BACCHIN, F. HUTTERER, H.H. SCHARNBECK, L. SARKOZI,
H. DERIK, H. POPPER.
Mechanism of cholestasis : 4 - Structural and biochemical changes
in the liver and serum in rats after bile duct ligation.
Gastroenterology, 1971, 60, 888-897.
- 83 - F. SCHAFFNER, H.H. SCHARNBECK, F. HUTTERER.
Mechanism of cholestasis : 7 - α naphthylisothiocyanate induced
jaundice.
Lab. Invest., 1973, 28, 321-331.
- 84 - F. SCHAFFNER, H. POPPER.
Causation and consequences of cholestasis. An overview.
JAUNDICE. Plenum Press. N.Y. and London, 1975, 329-349.

85 - T. SCHERSTEN

Metabolic differences between hepatitis and cholestasis in human liver.

In Progress in liver Disease, vol. 4
N.Y., Grune and Stratton, 1972, 133-150.

86 - P.J. SCHEUER

Liver biopsy interpretation.

Baillière, Tindall. and Cassell., London 1968.

87 - L. SCHIFF

Diseases of the liver. J.B. LIPPINCOTT Co., 1969.

Toxic and drug induced hepatitis : Estrogenic and progestational agents., p. 554-556.

88 - M.SCHMID, M.L. HEFTI, R. GATTIKER, H.J. KISTLER, A. SENNING.

Benign postoperative intrahepatic cholestasis.

New. Engl. J. Med., 1965, 272-545.

89 - F.R. SIMON, I.M. ARIAS

Alterations in liver plasma membrane and their possible role in cholestasis.

Gastroenterology, 1972, 342-345.

90 - S. SHERLOCK.

Progress report : Chronic hepatitis.

Gut., 1974, 15, 581-597.

91 - S. SHERLOCK.

Disease of the liver and biliary system. 5th ed.

Blackwell Scientific Publications, Osney Mead, Oxford, 1975.

- The Liver in Pregnancy, 573-574.

92 - - Drugs and the liver : Oral contraceptive drugs.350-351.

93 - Jaundice of infections , 635.

94 - Postoperative jaundice, 491.

95 - J.W. STEINER, J.S. CARRUTHERS.

Studies on the fine structure of the terminal branches of the biliary tree. II - Observation of altered bile canaliculi.

Am. J. Pathol., 1961, 39, 41-63.

96 - J.W. STEINER, J.S. CARRUTHERS.

Experimental extrahepatic biliary obstruction, some aspects of the fine structural changes of bile ductules and preductules (ducts of Hering).

AM. J. Pathol., 1962, 40, 253-270.

- 97 - J.W. STEINER, A.M. JEZEQUEL, M.J. PHILLIPS.
Some aspects of the ultrastructural pathology of the liver.
In Progress, in liver diseases - vol. 2.
N.Y., Grune and Stratton, 1965, 303-372.
- 98 - A. STIEHL.
Bile salt sulfates in cholestasis.
European J. of clin. Invest., 1974, 4, 59.
- 98 bis - V.H.J. SUMMERSKIL.
The syndrome of benign recurrent cholestasis.
Amer. J. Med., 1965, 38, 298-305.
- 99 - A.SVANDBORG, S. OHLSSON.
Recurrent jaundice of Pregnancy. A clinical study of 22 cases.
Amer. J. Med., 1959, 27, 40-49.
- 100 - TIKKANEN
Recurrent jaundice of Pregnancy.
Amer. J. Med., 1973, 54, 600.
- 101 - A. VACHON, J. EARTHE, R. TETE, P. PALIARD, M. PIANTE, J.P. CHAYVIALLE.
Hépatites cholestatiques subaigues mortelles non cirrhogènes.
Arch.Fr. Mal. App. Dig., 1972, 61, 767-774.
- 102 - G.P. VAN GERGE HENEGOUWEN, K.H. BRANDT, A.G.F. DE PAGTER.
Is an acute disturbance in hepatic transport of bile acids the
primary cause of cholestasis.
The Lancet, 1974, 1, 1249-1251.
- 103 - M. WACHSTEIN
Enzymatic histochemistry of the liver.
Gastroenterology, 1959, 37, 525-537.
- 104 - C.N. WILLIAM, R. KAYE, J.R. SENIOR.
Progressive fatal familial biliary cirrhosis and bile acid
metabolism.
Gastroenterology, 1971, 60, 178.
- 105 - H.J. ZIMMERMAN
Hepatic injury caused by therapeutic agent.
The Liver - Part A - Edited by F.F. BECKER, M. DEKKER
N.Y. 1974, 225-302.

